

PARAMETER
ZUR DIAGNOSE AKUTER SCHÜBE
VON CHRONISCHER PYELONEPHRITIS
IM KINDESALTER

Ute Wichmann

1972

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

Parameter zur Diagnose akuter Schübe
von Chronischer Pyelonephritis im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ute Wichmann
aus
Starnberg

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter : Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter : Prof. Dr. K. Betke

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 22.2.72

VORBEMERKUNG

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Kinderklinik der Universität München durchgeführt.

Gedankt sei an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Walter Marget für die Überlassung des Themas und seine Bereitschaft, diese Arbeit als Dissertation zu betreuen, sowie seinen Mitarbeitern Dr. K. Mantel, Dr. F. Daschner und Frau Leutner für Beratungen bei der praktischen Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<u>Einleitung</u>	1
<u>Krankengut</u>	2
<u>Methodik</u>	5
1. <u>Beschreibung der gewählten Methoden</u>	5
1.1. Bestimmung der Bakteriurie	6
1.2. Bestimmung der Leukozyturie	7
1.3. Indirekter Hämagglutinationstiter	7
1.4. Konzentrationsversuch	9
1.5. Röntgenuntersuchungen	11
2. <u>Diskussion der ausgeschiedenen Methoden</u>	13
2.1. Leukozytenzylinder	13
2.2. Bestimmung der GFR und die Clearancemethoden	14
2.3. Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen im Serum	14
2.4. Die Phenolrotprobe	14
2.5. Die Messung des spezifischen Gewichtes	15
2.6. Verdünnungsversuch nach Volhard	15
<u>Ergebnisse</u>	16
1. <u>Normalwerte für die Osmolalität im konzentrierten Urin</u>	16
2. <u>Resultate der Kontrolluntersuchungen</u>	18
2.1. Häufigkeit einzelner pathologischer Befunde bei erniedrigter Urinosmolalität	18
2.2. Verhalten der AKT-Anstiege bei erniedrigter Urinosmolalität	18
2.3. Statistischer Vergleich der AKT-Anstiege und -Abfälle in Titerstufen bei erniedrigter und bei normaler UOsm	19
2.4. Statistischer Vergleich der AKT-Absolutwerte bei erniedrigter und bei normaler UOsm	21
2.5. Statistischer Vergleich der AKT-Absolutwerte bei signifikanter und bei verdächtiger Bakteriurie des gleichen Keimes	23

2.6. Häufigkeit von erniedrigter UOsm bei gleichzeitiger pathologischer Veränderung einzelner und mehrerer Parameter	Seite 24
<u>3. Beschreibung einzelner akuter Schübe von CPN</u>	25
3.1. Verminderung der UOsm bei gleichzeitigen pathologischen Harnbefunden und AKT-Anstiegen zu Beginn eines Schubes	25
3.2. Wiederanstieg der UOsm bei gleichzeitiger Besserung der Harnbefunde und AKT-Abfall nach akutem Schub	26
<u>Diskussion</u>	29
<u>1. Überlegungen zum Aussagewert der gewählten Parameter</u>	29
1.1. Zum Konzentrationsversuch	29
1.2. Zur Bestimmung des AKT im Serum	31
<u>2. Besprechung der Ergebnisse</u>	32
2.1. Nierenbeteiligung bei HWI in der Literatur	32
2.2. Eigene Ergebnisse	32
2.2.1. HWI ohne Harnbefunde	32
2.2.2. Die Beziehungen zwischen UOsm und AKT	33
2.2.3. Die Häufigkeit renaler Beteiligung bei HWI	34
2.3. Folgerungen	35
<u>Zusammenfassung</u>	
<u>Literaturverzeichnis</u>	38
<u>Anhang</u>	43
Abbildung 1 - 14	

Verzeichnis der Abkürzungen

AKT	Antikörpertiter
ADH	Antidiuretisches Hormon
CPN	Chronische Pyelonephritis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HWI	Harnwegsinfektion
IEPH	Immunoelektrophorese
ivP	intravenöses Pyelogramm
MCU	Miktionscystourogramm
OFA	Ostiumfehlanlage
Pat. No.	Patient Nummer ..
PN	Pyelonephritis
PSP	Phenolrotprobe
sBP	suprapubische Blasenpunktion
U/min	Umdrehungen pro Minute
U _{Max}	Maximale Urinosmolalität im konzentrierten Urin
UOsm	Urinosmolalität
VUR	vesicoureteraler Reflux

EINLEITUNG

Der Begriff Harnwegsinfektion (HWI) umschließt alle bakteriell bedingten Infektionen im Bereich der Harnwege, und zwar der oberen (suprapelvinen) ebenso wie der unteren (intrapelvinen) Harnwege, also die Pyelonephritis (PN), die Cystitis, die Urethritis (14). Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter: Kunin und Mitarbeiter (31) untersuchten 16 000 gesunde Schulkinder bis zum Alter von 19 Jahren und fanden bei Knaben in 0.03 %, bei Mädchen in 1.2 % der Fälle eine signifikante Bakteriurie. Die Literaturangaben für hospitalisierte Kinder schwanken zwischen 0.8 % und 6 % (19, 40, 48, 53).

Die Diagnose einer HWI bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten; aber es kann von entscheidender Bedeutung sein, den Sitz der infektiös-entzündlichen Veränderung zu lokalisieren, denn ein großer Prozentsatz der unspezifischen Entzündungen der harnableitenden Organe sind Pyelonephritiden (18). Da jede im Kindesalter nicht ausgeheilte Nierenbeckenentzündung unter Mitbeteiligung des Nierenparenchyms eine Schrumpfniere im Erwachsenenalter hervorrufen kann, muß jedes Rezidiv einer akuten oder chronischen PN möglichst sicher erfaßt werden (62).

Die wichtigsten Symptome der akuten und ebenso akuter Schübe chronischer PN im Kindesalter sind Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Fieber, Polyurie, Dysurie, Enuresis diurna sive nocturna, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Müdigkeit. Meistens können jedoch weder die Kinder noch ihre Mütter bei der Befragung verwertbare Angaben über Krankheitsverlauf, Symptome und Befinden machen. Häufig fühlen sich die Kinder nämlich beschwerdefrei, während die klinischen Befunde für eine gerade ablaufende Infektion sprechen.

Die vorliegende Arbeit soll deshalb durch eine Überprüfung der Untersuchungsmethoden bei HWI im Kindesalter geeignete Parameter finden, die unabhängig von subjektiven Symptomen

- 1.) klären, ob es HWI ohne Nierenbeteiligung gibt, und
- 2.) die Frühdiagnose akuter PN und akuter Schübe von chronischer PN erleichtern.

Da Nierenfunktionsstörungen im Verlauf einer HWI eine sichere Nierenparenchybeteiligung bedeuten (10,14,33), müssen diese diagnostischen Parameter eine Beurteilung der Nierenfunktion erlauben.

KRANKENGUT

Aus der ambulanten Spezialsprechstunde für chronische HWI der Universitätskinderklinik in München wurden 52 Kinder im Alter von 1 1/2 bis 13 1/2 Jahren ausgewählt und acht Monate lang überwacht.

Die Kinder wurden im Verlauf der Beobachtungszeit alle vier bis acht Wochen untersucht, und der Krankheitsverlauf und klinische Daten protokolliert. Bei jeder Untersuchung wurden für die hämatologischen und immunologischen Studien Blutproben durch Venenpunktion abgenommen, und die Urinproben für die bakteriologische Analyse bei Knaben und Mädchen aus dem Mittelstrahlurin gewonnen.

Insgesamt 106 mal (ein bis viermal bei jedem Kind) wurde die Osmolalität im konzentrierten Urin gleichzeitig mit Bakteriurie, Leukozyturie und Antikörpertiter (AKT) bestimmt.

Bei allen 52 Kindern fand sich in der Anamnese mehr als einmal die Diagnose HWI. Es lag also ausnahmslos in jedem Fall eine chronische PN (CPN) vor, da zusätzlich mindestens zwei der folgenden Kriterien gegeben waren:

- 1.) für PN sprechende typische röntgenologische Veränderungen,
- 2.) bei wiederholter Untersuchung mindestens einmal eine signifikante Bakteriurie und/oder Leukozyturie, oder
- 3.) ein reduziertes Konzentrationsvermögen (14, S. 22).

Anhand der Röntgenuntersuchungen: Intravenöses Pyelogramm (ivP), und Miktionscystourogramm (MCU), und anhand der Anamnesen wurden dem Einteilungsprinzip entsprechend, das Berning und Prévot (3) vorgeschlagen haben, drei Gruppen gebildet:

Gruppe I: Primäre, nicht obstruktive PN, chronische rekurren-
dernde Formen. Diese besteht aus 24 Mädchen (Pat. No.
1-24) im Alter von 3 bis 13 1/2 Jahren; bei ihnen
ließen sich keine Zeichen von Harnabflußstörungen
morphologischer oder funktioneller Art erkennen.

Gruppe II: Sekundäre, obstruktive PN mit/Anomalien des Harntraktes, nicht operierte Patienten (Tabelle 1):

Tabelle 1

Krankengut, Gruppe II

Pat.No.	Name und Geschlecht	Alter in Jahren	Ursache der Harnabflußstö- rung
25	H.,S. W	1 1/2	OFA links
26	A.,B. W	3	Neurogene Blase
27	H.,K. W	4	Doppelnieren und bifider Ureter rechts
28	Sch.,M. W	4 1/2	Neurogene Blase
29	N.,C. W	5	Tiefsitzendes Ostium links, Blasenauslaßdystonie
30	K.,P. W	5	Meatusstenose
31	K.,B. W	6	Ureterabgangsstenose links
32	B.,A. W	6 1/2	VUR IV. Grades
33	M.,I. W	7 1/2	Doppelnieren mit doppelten Ureteren, links persistierender VUR
34	H.,B. W	8	Reflux III. Grades, OFA
35	R.,C. W	8 1/2	Reflux III. Grades, OFA beidseitig
36	G.,K. W	9 1/2	Blasenauslaßdystonie
37	H.,C. W	10	Blasenauslaßdystonie, VUR links
38	B.,D. W	11	ostiumnahes Divertikel rechts
39	W.,E. W	11	OFA beidseitig, VUR III. Grades, Blasenauslaßdystonie
40	P.,R. W	12	OFA rechts

W = weiblich

M = männlich

Gruppe III: Sekundäre, obstruktive PN mit Anomalien des Harntraktes, operierte Patienten (Tabelle 2).

Tabelle 2

Krankengut, Gruppe III

Pat.No.	Name und Geschlecht	Alter in Jahren	Ursache der Harnabflußstörung und Art der Operation
41	P.,R. M	1 1/2	Zwergniere links, Hydronephrose rechts; Op. einer Ureterabgangsstenose
42	M.,G. M	2	Megaurethra; Op.: Ureterneueinpflanzung, YV-Plastik
43	M.,K. W	3 1/2	beidseitiger VUR; Op.: Anti-refluxplastik links
44	U.,A. W	4 1/2	Op.: Politano-Leadbetter rechts
45	Sch.,K. W	5	Doppelniere links; Op.: Nephrektomie links
46	M.,M. W	5 1/2	Doppelniere beidseitig, Ureterektomie; Op.: Spaltung einer Ureterocele
47	L.,C. W	5 1/2	Op.: Nephrektomie links
48	L.,A. W	6	Op.: Politano-Leadbetter
49	K.,R. M	6 1/2	Hydronephrose rechts, Nierenaplasie links: Op.: Nierenfistel rechts, Antirefluxplastik rechts
50	St.,E. W	7	Spaltniere links mit dystop mündendem Ureter; Op.: Anti-refluxplastik
51	R.,O. M	9 11/12	Op.: Nephrektomie rechts mit Entfernung des Hydrodoppelueters, Spaltung einer Ureterocele
52	P.,U. W	10	Op.: Politano-Leadbetter und Heminephrektomie links

METHODIK

1. Beschreibung der gewählten Methoden

Jedes Kind wurde den Untersuchungen unterzogen, die in Tabelle 3 angegeben sind. Der Vorteil dieser Methoden besteht darin, daß die Patienten nur wenig Zeit aufzuwenden brauchen, da sich diese Untersuchungen ohne Schwierigkeiten mit Hilfe eines klinischen Labors ambulant durchführen lassen.

Tabelle 3

Untersuchungen im Rahmen der ambulanten Spezialsprechstunde für chronische PN

1. Urin	Reaktion (Teststreifen) Eiweiß (" , qualitativ) Zucker (" , qualitativ) spezifisches Gewicht mikroskopische Untersuchung (Zählkammer) bakteriologische Untersuchung (Keimzahl, Antibiogramm)
2. Differentialblutbild, Blutsenkung	
3. Serum	harnpflichtige Substanzen (Harnstoff-N, Harnsäure, Kreatinin) Eiweißelektrophorese Immunelektrophorese Indirekter Hämagglutinations-Antikörpertiter
4. Somatogramm	
5. Blutdruck	
6. Röntgendiagnostik: ivP, MCU	
7. Konzentrationsversuch	
8. eventuell	Isotopennephrogramm, Nierenszintigramm

Folgende vier Untersuchungsmethoden sind für die regelmäßi-

ge Kontrolle bei Kindern mit chronischer PN unerläßlich und zur Diagnose einer akuten Infektion besonders geeignet: Die Bestimmung der Bakteriurie und der Leukozyturie, sowie die Bestimmung des indirekten Hämagglutinations-Antikörpertiters und der Konzentrationsversuch zur Beurteilung der Nierenfunktion. Deshalb wurden sie in der vorliegenden Arbeit als Parameter zur Diagnose akuter Schübe von chronischer PN gewählt. Die Methoden sollen in den folgenden Abschnitten ausführlich beschrieben und ihre Aussagefähigkeit abgegrenzt werden.

1.1. Die Bakteriurie wurde quantitativ im Mittelstrahlurin (MU) oder im durch suprapubische Blasenpunktion (sBP) gewonnenen Urin bestimmt, sofern Zweifel an der Brauchbarkeit des Spon-tanurins bestanden (23, 44, 49).

Bei der Entnahme des MU wurde wegen der Kontaminationsgefahr auf peinlichste aseptische Säuberung geachtet, bei Mädchen insbesondere auf Spreizung der großen Labien, und nur die letzte Urinportion verwendet.

Indikation für die Durchführung einer sBP waren:

- a) alle Fälle von asymptomatischer HWI mit pathologischem und fraglich pathologischem Befund,
- b) alle schweren, unklaren infektiösen Erkrankungen (38).

Die sBP wurde ambulant durchgeführt. Einzige unbedingte Voraussetzung für das Gelingen des Eingriffes ist eine durch Inspektion, Palpation und Perkussion nachgewiesene volle Blase. Die Kinder bekamen deshalb eine halbe bis eine Stunde vor der Punktion je nach Alter zu trinken und durften bis zur Urinentnahme kein Wasser lassen. Der Einstich in die volle Blase erfolgte mit einer 14er Nadel ein bis zwei Querfinger oberhalb der Symphyse genau in der Medianlinie schräg nach kaudal in einem Winkel von etwa 10 bis 20 Grad, bis zum Konus der Nadel. Der Eingriff ist gefahrlos (38,44), und die Kinder klagten dabei weniger häufig als bei der Venenpunktion.

Die so gewonnenen Urinproben wurden entweder sofort untersucht, oder bis zur Untersuchung (maximal 18 bis 20 Stunden) im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Keimzahlbestimmung wurde mit Hilfe von Oberflächenkulturen

durchgeführt:

Auf zwei Platten (Blut- und Endoagar) werden zwei Urinverdünnungen (1:10 und 1:100) im Doppelversuch ausgestrichen und normal bebrütet (24 Std. bei 37° C). Die Einzelkolonien werden ohne Lupe ausgezählt; nur bei weniger als 100 000 Keimen werden die genauen Zahlen angegeben. Die Angabe "mehr als 100 000 Keime pro ml Urin" gilt als signifikante Bakteriurie (5,11,22,23).

1.2. Erythrozyten und Leukozyten wurden in der Fuchs-Rosenthalkammer im frischen, unzentrifugierten Urin unter dem Mikroskop gezählt (57). 20 bis 50 Leukozyten und 6 bis 10 Erythrozyten gelten als verdächtiger, mehr als 50 Leukozyten und mehr als 10 Erythrozyten pro mm³ der Zählkammer als pathologischer Befund (14,S.11; 33).

1.3. Der Antikörpertiter wurde durch die indirekte Hämagglutinationsreaktion gegen den aus dem Patientenurin gewonnenen Keim bzw. dessen Antigen bestimmt.

Bei dieser Reaktion wird das Bakterienantigen an die Oberfläche von Erythrozyten adsorbiert, die dann mit Verdünnungsreihen des Patientenserums in Kontakt gebracht werden. Wenn das Serum spezifische Antikörper enthält, erfolgt Agglutination der modifizierten Erythrozyten.

Da die Methode, die Neter und andere entwickelt haben (43,45, 46,47), in teilweise veränderter Form benutzt wurde, soll sie hier kurz beschrieben werden:

a) Antigenbereitung:

Die aus dem Patientenurin isolierten Keime werden auf Nähragarschalen 24 Std. bei 37° C bebrütet. Die Suspension wird mit je 5 ml physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt, 1 Std. bei 120° C autoklaviert, und anschließend bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird als gelöstes O-Antigen verwendet.

b) Erythrozyten:

Von mit Glasperlen defibriniertem Blut wird das Serum entfernt, die Erythrozyten werden dreimal mit NaCl gewa-

schen und dabei je 10 min bei 2000 U/min zentrifugiert. Das letzte Sediment wird in einer Gebrauchsverdünnung von 1:500 verwendet. Es können Hammelerythrozyten oder menschliche der Blutgruppe O verwendet werden.

c) Antigentiterbestimmung:

Vom oben beschriebenen Antigen wird eine Verdünnungsreihe hergestellt, pro Röhrchen 0.25 ml der Antigenverdünnung. Dazu werden 0.25 ml der Erythrozytenaufschwemmung 1:500 gegeben. Antigen und Erythrozyten werden 30 min im Wasserbad bei 37° C gebunden. Anschließend wird dreimal je 5 min bei 3000 U/min mit 5-8 ml NaCl zentrifugiert, der Überstand abgekippt und wieder auf 0.5 ml, die ursprüngliche Menge, aufgefüllt. Diese Behandlung bewirkt die Adsorption der Bakterienantigene an die Erythrozyten.

Diese modifizierten Erythrozyten werden dann als Instrument zum Nachweis homologer Bakterienantikörper benutzt:

In jedes Röhrchen mit modifizierten Erythrozyten werden 0.5 ml einer Verdünnung des Patientenserums gegeben. Die Mischung wird 30 min bei 37° C im Wasserbad inkubiert und anschließend 3 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Die Agglutination der Erythrozyten wird nach dem Zentrifugieren notiert. Bei starker Agglutination verklumpen alle Erythrozyten in einem Klumpen. Geringere Grade bakterieller Hämagglutination lassen sich leicht abschätzen.

d) Serومتiterbestimmung

Um zu zeigen, daß sich tatsächlich aktive Antikörper im Serum finden, und um die Spezifität dieser Antikörper zu belegen, d.h. unter den Antikörpern, die mit verschiedenen serologischen Gruppen oder Typen einzelner Bakterienspezies reagieren, zu unterscheiden, wird der Serومتiter wie folgt bestimmt:

Die zweifache Konzentration des Antigenendtiters wird zu 1:500 verdünnten Erythrozyten zu gleichen Teilen zugegeben und 30 min bei 37° C im Wasserbad gebunden. Überschüssiges Antigen wird durch dreimaliges Waschen mit NaCl entfernt. Vom Patientenserum wird eine Verdünnungsreihe hergestellt, je 0.5 ml Serumverdünnung pro Röhrchen. Dazu wer-

den in jedes Röhrchen 0.5 ml des auf die ursprüngliche Menge wieder aufgefüllten Antigen-Erythrozytengemisches gegeben. Die Lösungen werden 30 min bei 37° C im Wasserbad gebunden, und dann 3 min bei 3000 U/ min zentrifugiert. Agglutination zeigt die Serumtiterhöhe an.

(Bei jeder Bestimmung werden Serum-, NaCl-, und Antigenkontrollen durchgeführt.)

Als Normgrenze sind in der Literatur Titerwerte von 1:64 (1, 62,68), 1:160 (43) und 1:320 (51) angegeben. Es ist jedoch fraglich, ob man zur Zeit schon Normbereiche beschreiben kann. Die angegebenen Grenzwerte liegen vermutlich zu niedrig und steigen mit zunehmendem Alter an. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb bei der Auswertung der Ergebnisse neben der absoluten Höhe der Serumtiter die Verläufe der Antikörpertiter, also Anstiege und Abfälle um Titerstufen, besonders berücksichtigt.

1.4. Als Parameter für die Kontrolle der Nierenfunktion bot sich die Messung der Osmolalität im konzentrierten Urin mittels Gefrierpunktserniedrigung an. Der Konzentrationsversuch wurde gewählt, weil eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit als Hauptsymptom bei akuter und Schüben chronischer PN gilt (10,11,65,66).

Es soll kurz erläutert werden, warum die Osmolalität und nicht das spezifische Gewicht gemessen wurde.

Die Studien der letzten Jahre über die Nierenkonzentrationsfähigkeit stimmen darin überein, daß zwischen dem spezifischen Gewicht und der Urinosmolalität nur eine grobe Korrelation besteht (25,26,39,41).

Die Messung der Urinosmolalität ist ein genaueres physiologisches Maß der renalen Funktion als das spezifische Gewicht, weil die Osmolalität unabhängig vom Gewicht der einzelnen Partikel ist, welche das spezifische Gewicht beeinflussen, und weil die renale Ausscheidungsfähigkeit sich tatsächlich auf die Zahl und nicht auf das Gewicht der Partikel bezieht. Nicht nur, wenn der Urin große Anteile von Zucker und Eiweiß enthält, differieren die spezifischen Gewichte weit von den Osmolalitätswerten, sondern auch Urine ähnlicher Osmolalität ohne Protein-

und Kohlehydratgehalt unterscheiden sich beträchtlich im spezifischen Gewicht (16,41).

Jacobson (26) hat die Schwankungsbreite der Osmolalität bei bestimmten spezifischen Gewichten im konzentrierten Urin gemessen. Aus seinen Untersuchungen geht hervor (siehe Tabelle 4), daß erst oberhalb eines spezifischen Gewichtes von 1027 die Urinosmolalität im Normbereich liegt.

Tabelle 4

Die Schwankungsbreite der Urinosmolalität bei bestimmtem spezifischem Gewicht des Urins

Spezifisches Gewicht	Minimale Osmolalität (mOsm/kg)	Maximale Osmolalität (mOsm/kg)	Schwankungsbreite (mOsm/kg)
1021	802	1335	533
1022	824	963	139
1023	772	1166	394
1024	862	1185	323
1025	925	1167	242
1026	819	1253	434
1027	1070	1301	231

Der Konzentrationsversuch wurde in Anlehnung an die von Edelman (13) angegebene Methode in fdgender Form durchgeführt: Nach einem normalen Mittagessen begann die Durstperiode von 18 bis 19 Stunden, also bis zum nächsten Morgen um 7 bzw. 8⁰⁰. In dieser Zeit nahmen die Kinder nur trockene Kost zu sich und sammelten drei Urinproben:

Probe 1: zwischen 17⁰⁰ und 19⁰⁰,

Probe 2: nachts oder zwischen 5⁰⁰ und 6⁰⁰,

Probe 3: zwischen 7⁰⁰ und 8⁰⁰.

Die Zeit der Probeentnahmen wurde jeweils notiert.

Bei Kindern unter zw^{ei} Jahren wurde während des Durstens in regelmäßigen Abständen die Körpertemperatur gemessen und der Versuch bei einem Anstieg über 38° C abgebrochen.

Der Konzentrationsversuch ließ sich ohne Schwierigkeiten am-

bulant durchführen. Die Eltern der Kinder erhielten auf einem für diesen Zweck entwickelten Normblatt genaue Anleitungen zum Testverlauf und je drei mit Patientennamen und Probennummer gekennzeichnete Plastikfläschchen mit Schraubverschluß für die Urinproben.

Bis zur Untersuchung (maximal 20 Stunden) wurden die Urinproben im Kühlschrank bei etwa 5° C aufbewahrt (27,52,56). In einer Versuchsreihe, in der 20 Urinproben alle zwei bis 10 Stunden über drei Tage untersucht wurden, ließ sich verifizieren, daß die Dauer dieser Aufbewahrung die Ergebnisse in keinem größeren Bereich schwanken ließ als dem Fehler beim Messen entsprach. Die Osmolalität im konzentrierten Patientenurin wurde kryoskopisch in 1.5 ml Proben mit einem Halbmikroosmometer (Knauer) bestimmt. Vor jeder Messung wurde der Ablesebereich des Gerätes mit Aqua dest. (= 0 mOsm/kg) und einer geprüften Eichlösung (= 400 mOsm/kg) geeicht.

Der höchste Osmolalitätswert, den die Kinder innerhalb eines Versuches erreichen konnten, wurde als U_{Max} bezeichnet und in die Auswertungen aufgenommen. Dieser Wert ist nicht als maximal erreichbare Urinosmolalität des jeweiligen Kindes, sondern als experimentelle Grenze zu verstehen, die für klinische Belange ausreicht (6).

Zur Kontrolle der Methode wurde der Konzentrationsversuch bei einer Stichgruppe von 20 nierengesunden Kindern durchgeführt (siehe Tabelle 7). Die so ermittelten Normalwerte für die Osmolalität im konzentrierten Urin werden im Kapitel " Ergebnisse " mitgeteilt. Edelmann fand bei seinen Untersuchungen keinen Unterschied in der Konzentrationsfähigkeit zwischen Jungen und Mädchen, aber eine geringe Altersabhängigkeit. Diese ist jedoch nach seinem Dafürhalten für die klinische Bewertung ohne Bedeutung.(13)

1.5. Bei allen Kindern wurden folgende radiologische Untersuchungen in Abständen von einem halben bis zu einem Jahr durchgeführt:

- a) Intravenöses Pyelogramm (ivP)
- b) Miktionscystourogramm (MCU).

Die erste Untersuchung diente der Trennung in sekundäre, obstruktive PN und primäre, nicht obstruktive Form. (Siehe Gruppeneinteilung der Patienten in Tabelle 1 und 2)

Bei den weiteren Röntgenuntersuchungen zur Verlaufskontrolle der PN wurde auf folgende typische Kriterien geachtet:

Veränderung der Nierengröße,

Narbenbildungen (die Schichten des Parenchyms oberhalb des Hohlraumsystems weisen bei PN große, als Narbe bezeichnete Unregelmäßigkeiten auf),

Veränderungen an den Kelchen (Verbreiterung der Kelche, Abflachung der Papille),

Asymmetrie der Nierengröße oder der Ausscheidung,

Vorliegen eines vesico-ureteralen Refluxes (VUR).

Die Klassifizierung des nach heutigen Erkenntnissen immer pathologischen Refluxes (34) erfolgte in Anlehnung an Heikel und Parkkulainen (20, siehe Tabelle 5). Kinder mit größerem postmiktionellen Refluxvolumen und Kinder mit Ostiumfehlanlage wurden in die Gruppen der sekundären, obstruktiven PN eingeteilt.

Tabelle 5

Klassifizierung der Refluxgrade

Refluxgrad	Röntgenbefund Refluxhöhe	Dilatation des Ureters/ Nierenhohlsystems
I	untere Ureter	--
II	Nierenhohlsystem	--
III	"	leicht
IV	"	mittelstark bis stark

2. Diskussion der ausgeschiedenen Methoden

In den folgenden Abschnitten soll erläutert werden, aus welchen Gründen eine Reihe wertvoller diagnostischer Parameter nicht in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen wurde.

2.1. Leukozytenzylinder

Leukozytenzylinder können aufgrund ihrer Form nur aus den Nierentubuli stammen, also von dort, wo sich die frühesten Krankheitsprozesse der PN abspielen (71). Sie bestehen aus einer Eiweißmatrix, der Leukozyten/aufgelagert sind. Der Gehalt an Leukozyten weist auf eine Entzündung am Ort der Entstehung hin (59). Aus diesem Grund lag es nahe, sie als Hinweis auf eine Entzündung des Nierenparenchyms anzusehen. Mit Hilfe der Peroxydasefärbung nach Sato und Kaye (28) lassen sich die Leukozytenzylinder im Urinsediment zwar gut darstellen, und nach Lampen sind sie pathognomonisch für die PN (32); systematische Untersuchungen bei Kindern ergaben jedoch, daß der Nachweis von Leukozytenzylindern vieldeutig ist. (50) Bei manchen Patienten mit PN gelingt der Nachweis nicht, weil die Zylinder nur entstehen, wenn innerhalb des Tubuluslumens die gerinnungsfördernden Komponenten des Harns die Oberhand gewinnen und sowohl Eiweiß als auch Leukozyten vorhanden sind. Diese Voraussetzungen scheinen bei PN nicht immer erfüllt zu sein.

Darüberhinaus fand Olbing (50) bei fast allen Kindern mit Glomerulonephritis und bei der Hälfte der Patienten mit akutem nephrotischem Syndrom Leukozytenzylinder im Urin; gelegentlich erschienen sie auch bei Patienten ohne sonstige Zeichen einer Nierenerkrankung.

Auch bei PN-Kranken sind also nicht in jeder Urinprobe Leukozytenzylinder enthalten. Bei jeder Untersuchung müssen zudem mehrere Objektträger eines frischen Patientenurins untersucht werden, bei negativem Ergebnis mehrere frische Proben im Verlauf einiger Tage. Jede dieser Untersuchungen dauert 15-20 min und muß innerhalb von 5-6 Stunden nach der Miktion erfolgen, da die Zylinder sich nach einiger Zeit auflösen. Solche kurzzeitig zu wiederholenden Kontrollen sind bei am-

bulanten Patienten nicht durchführbar; außerdem ließ die oben beschriebene Vieldeutigkeit des Befundes diese Methode zur Verlaufskontrolle bei Kindern mit HWI nicht ausreichend sicher und verlässlich erscheinen.

2.2. Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und die Clearancemethoden

Diese Untersuchungen ermöglichen, einen renalen Funktionsausfall und seine Progredienz quantitativ zu erfassen (17). Für die stationäre Diagnostik sind diese Methoden geeignet und wertvoll, nicht aber für die Ambulanz (55). Auch hier sind wegen der großen individuellen Schwankungen mehrfache Messungen nötig, und die Abgrenzung spezieller Nierenkrankheiten ist unter Umständen schwierig (58). Die Methoden sind umständlich und bedeuten in der frischen akuten Phase der PN eine zusätzliche Infektionsgefährdung. Sobald die Infektion beherrscht ist, also oft schon nach wenigen Tagen, und bei chronischer PN sind die Clearance-Werte normal, zur Verlaufskontrolle also ungeeignet. (63)

2.3. Die Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen im Serum

Harnstoff-N, Harnsäure und Kreatinin wurden bei allen Kindern in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Jedoch nur in zwei von 52 Fällen waren die Werte pathologisch verändert. Diese Untersuchungen gaben demnach keinen Aufschluß über den Verlauf der HWI und die Nierenfunktion. Deshalb blieben sie bei den Auswertungen der Patientenprotokolle unberücksichtigt.

2.4. Die Phenolrotprobe

Die Phenolrotprobe (PSP) ist eine semiquantitative Untersuchungsmethode zur Prüfung der tubulären Leistung der Nieren. Zuverlässigkeit und Aussagewert der Methode wurden in den letzten Jahren immer wieder in Frage gestellt (14, S. 15, 18, 24, 30). Bei der Funktionsanalyse der Nieren kann der PSP demnach nur noch eine untergeordnete Bedeutung zugemessen werden, besonders, da die Ausscheidung von Phenolrot nicht nur von der Tubulusfunktion, sondern auch von der Durchblutung der Nieren abhängt und damit keine isolierte Beurteilung der

Tubulusfunktion erlaubt.

Fehlerbreite und -Quellen der PSP ließen diese Methode zur Verlaufskontrolle von HWI wenig geeignet erscheinen.

In jüngster Zeit wurde die klassische Methode nach Möller und Bedö (42) für die pädiatrische Diagnostik modifiziert, und der Aussagewert dieses intravenösen Phenolrottestes bei HWI im Kindesalter untersucht (7,8). Möglicherweise gelten die Vorbehalte gegen die PSP für diese neue Methode weniger, da Breunung und Inderst ihren Test für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der PN geeignet fanden.

2.5. Die Messung des spezifischen Gewichtes

Im vorausgehenden Kapitel (Absatz 1.4.) wurde kurz erläutert, warum in der vorliegenden Arbeit die Osmolalität und nicht das spezifische Gewicht im konzentrierten Urin gemessen wurde.

Wenn die technischen Voraussetzungen für die kryoskopische Bestimmung der Urinosmolalität gegeben sind, ist diese Methode unbedingt vorzuziehen. Für die Praxis bleibt auch die Messung des spezifischen Gewichtes eine brauchbare diagnostische Hilfe, da Werte über 1027 im konzentrierten Urin auf eine normale Konzentrationsfähigkeit, Werte unter 1022 auf eine Niereninsuffizienz schließen lassen. (26)

2.6. Verdünnungsversuch nach Volhard

Diese Nierenfunktionsprobe hat einen geringen Aussagewert; sie gibt lediglich Aufschluß über die Anpassungsfähigkeit der Nieren hinsichtlich des vom Blutkreislauf angebotenen Wassers, welche vor allem von extrarenalen Faktoren abhängt (18, S. 190, 55, 59).

Diese Abhängigkeit und die Tatsache, daß die Wasserbelastung bei vielen Nephritiden eine zusätzliche Gefährdung bedeutet (54), ließen einen Verzicht auf diese Methode gerechtfertigt erscheinen.

ERGEBNISSE

1. Normalwerte für die Osmolalität im konzentrierten Urin

Um mit Hilfe der auf Seite 10 beschriebenen Methode des Konzentrationsversuches eigene Normalwerte zu finden, und um die Methodik zu prüfen, wurden auf einer internen Station der Universitätskinderklinik 20 Kinder im Alter von drei bis 14 Jahren als Stichgruppe ausgewählt. Diese Kinder hatten weder in der Anamnese Nierenkrankheiten, noch zur Zeit des Versuches Infektionen. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, waren Anfallsleiden die häufigste Ursache des stationären Aufenthaltes.

An den Untersuchungstagen waren alle Kinder fieberfrei und nahmen keine Medikamente ein, um eine durch die Ausscheidung von medikamentösen Abbauprodukten bedingte Beeinflussung der Urinosmolalität auszuschließen.

Abb. 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der in Tabelle 7 aufgeführten Einzelwerte für U_{Max} . (Alle Abbildungen siehe Anhang).

Als arithmetisches Mittel ($\bar{x}$) für U_{Max} wurde der Wert 1055 mOsm/kg gefunden. Die einfache Standardabweichung (s), die mittlere quadratische Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert, wurde nach der Formel $s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$ berechnet. Sie beträgt ± 100 mOsm/kg.

Tabelle 6 vergleicht diese Werte mit Ergebnissen aus der Literatur der letzten Jahre. Es zeigt sich eine befriedigende Übereinstimmung der Normbereiche.

Tabelle 6

Maximale Urinosmolalität bei Gesunden

Autor	Sammeldauer	$\bar{x}$	s	n	Alter in Jahren
Edelmann(13)	18-19 Std.	1089	110	250	2-16
Winberg (66)	16 Std.+ADH	1069	128	128	3-15
Isaacson(25)	18 Std.	1027	110	63	Jugendliche
Jacobson(26)	14 Std.	1058	148	26	Erwachsene

Eigene Untersuchung

18-19 Std.	1055	100	20	3-14
------------	------	-----	----	------

Da Normbereiche durch die doppelte Standardabweichung beschrieben werden (2-s-Grenze), gelten für die folgenden Auswertungen Werte unter 855 mOsm/kg im konzentrierten Urin als pathologisch,

Tabelle 7

Stichgruppe zur Bestimmung der Normalwerte für die Osmolalität im konzentrierten Urin (U_{Max})

Pat. No.	Name und Geschlecht	Alter in Jahren	U_{Max} (mOsm/kg)	Begleitkrankheit
1	Sch., H. M	3 3/12	960	Anfallsleiden
2	L., H. M	4 6/12	1025	BNS-Krämpfe
3	J., W. M	4 6/12	1095	Hirntumor
4	F., A. W	5 4/12	1240	Retardierte Entwicklung
5	K., C. M	6	1015	Muskelschwund
6	H., J. M	6 2/12	1075	Anfallsleiden
7	A., H. M	7 8/12	1005	Anfallsleiden
8	K., K. W	7 11/12	1095	Anfallsleiden
9	H., L. M	8 1/12	895	Anfallsleiden
10	M., K. W	8 3/12	940	angeborener Prothrombinmangel
11	J., H. M	8 8/12	1010	Anfallsleiden
12	Sch., M. M	9 3/12	1040	Anfallsleiden
13	St., G. M	9 4/12	935	Anfallsleiden
14	O., E. M	10 6/12	1080	Hämophilie
15	R., H. M	10 8/12	1125	Anfallsleiden
16	U., H. M	11	1110	Anfallsleiden
17	Sch., I. W	11 3/12	1120	Anfallsleiden
18	J., P. M	11 8/12	1225	Anfallsleiden
19	L., K. M	12 7/12	905	Hirntumor
20	M., H. M	13 11/12	1195	rezidivierende Facialisparesie

Grenzwerte : 895-1240 mOsm/kg

M = männlich

W = weiblich

2. Resultate der Kontrolluntersuchungen

Den Auswertungen lagen Protokolle über die Krankheitsverläufe und Untersuchungsergebnisse von 52 Kindern mit CPN zugrunde. Die Wahl der Untersuchungsmethoden wurde auf den Seiten 5 und 6 begründet. Bakteriurie, Leukozyturie und Antikörpertiterhöhe wurden 106mal (ein bis viermal bei jedem Kind) gleichzeitig mit der Osmolalität im konzentrierten Urin bestimmt. Die Proteinurie wurde bei den Auswertungen nicht berücksichtigt, da sie nur qualitativ gemessen wurde (siehe Tabelle 3).

Anhand dieser Ausgangswerte wurde versucht, Aufschluß über die Zusammenhänge zwischen erniedrigter Osmolalität im konzentrierten Urin als Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion und den übrigen Parametern: AKT-Verlauf, signifikanter Bakteriurie und Leukozyturie zu gewinnen, insbesondere über die Beziehungen zwischen AKT-Verlauf und Urinosmolalität.

In 49 Fällen lag die Osmolalität im konzentrierten Urin im pathologischen Bereich unter 855 mOsm/kg. Diese Verminderung fand sich jedoch nie isoliert: In jedem der Fälle bewegte sich zumindest ein weiterer Parameter ebenfalls im pathologischen Bereich:

2.1. Bei erniedrigter Urinosmolalität (Abb.2) fand sich in 55 % der Fälle (27 von 49) eine signifikante Bakteriurie. In den übrigen 22 Fällen liegt wahrscheinlich eine Beteiligung des Nierenparenchyms an der Infektion ohne bakteriologischen Harnbefund vor. In 65 % d.F. (32 von 49) fand sich eine Leukozyturie und in 80 % d.F. (39 von 49) ein Antikörpertiteranstieg von ein und mehr Stufen.

2.2. Das Verhalten der Antikörpertiteranstiege in Titerstufen bei erniedrigter Urinosmolalität geht aus Abb. 3 hervor: Die Titer stiegen in 12% d. F. um eine Stufe, in 25 % d. F. um zwei, und um drei und mehr Stufen in 43 % d.F., insgesamt also, wie schon aus Abb. 2 erhellte, in 80 % d. F. (n = 49 entspricht 100 %).

Bei Urinosmolalitätswerten über 855 mOsm/kg stiegen die Titer dagegen nur in insgesamt 33 % d.F. : In je 11 % d. F. um eine,

zwei, und drei und mehr Stufen ($n = 57$ entspricht 100 %).

Um zu prüfen, ob sich das Verhalten der Antikörpertiter bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität statistisch signifikant voneinander unterscheidet, wurden die beiden Gruppen einem statistischen Vergleich unterzogen.

In beiden Kollektiven : Gruppe A: U_{Max} unter 855 mOsm/kg, Gruppe B: U_{Max} über 855 mOsm/kg --- wurde der Mittelwert (unter Annahme einer Normalverteilung) als arithmetisches Mittel $\bar{x}$ und als Maß für die Streuung die Standardabweichung s bestimmt. Die Ergebnisse aus beiden Gruppen wurden dann mit Hilfe des t-Testes nach Student auf ihre Signifikanz hin untersucht.

Wie aus den Tabellen 9 und 10 hervorgeht, wurden zunächst jeweils die Ergebnisse des Gesamtkollektivs, und dann ebenso die der Patientengruppen I, II und III miteinander verglichen.

2.3. Statistischer Vergleich der AKT-Anstiege und -Abfälle in Titerstufen bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität

Neben den AKT-Anstiegen in Titerstufen wurden in Abb. 4 (siehe Anhang) auch die AKT-Abfälle eingetragen. Es erschien sinnvoll, beide Möglichkeiten der Titerbewegung in die Berechnungen einzubeziehen.

Bei erniedrigter Urinosmolalität, in Gruppe A des Gesamtkollektivs, stiegen die Titer im Mittel um 2.4 Titerstufen mit einer Streuung von etwa 2 Titerstufen an. Bei normaler Urinosmolalität, in Gruppe B des Gesamtkollektivs, fielen sie dagegen im Mittel um 0.6 Titerstufen mit einer Streuung von 2.6 Titerstufen. Aus dem Vergleich dieser Werte errechnete sich p kleiner als 0.001, d.h. der Unterschied in der Titerbewegung zwischen den beiden Kollektiven ist hochsignifikant (siehe Tabelle 9).

Die Mittelwerte mit ihren Streuungen in den Einzelvergleichen der Patientengruppen I, II und III sind aus Tabelle 9 zu entnehmen. In Gruppe I (Patienten mit primärer PN) ist p kleiner als 0.005; auch hier bewegen sich also die Titer bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität signifikant verschieden.

In Gruppe II (sekundäre, obstruktive PN, nicht operierte Patienten) ist p wiederum kleiner als 0.001, der Unterschied also wie beim Vergleich des Gesamtkollektivs hochsignifikant. In Gruppe III (sekundäre, obstruktive PN, operierte Patienten) läßt sich bei einem p zwischen 0.1 und 0.05 nur eine Tendenz in Richtung auf den bei den anderen Gruppen verifizierten Unterschied in der AKT-Bewegung aufzeigen. Dieser Einzelvergleich in der Gruppe III ist wegen der geringen Zahl der Osmolalitätswerte im Normbereich (Gruppe B, $n = 3$) mit Vorsicht zu werten.

2.4. Statistischer Vergleich der AKT-Absolutwerte bei erniedrigter und bei normaler Osmolalität

80 % (38 von 49) der absoluten AKT-Werte lagen bei erniedrigter Urinosmolalität bei 1:640 und darüber, bei normaler Urinosmolalität lagen dagegen nur 45.5 % (26 von 57) in diesem Bereich.

Auch hier wurde das Gesamtkollektiv und die einzelnen Patientengruppen auf die statistische Signifikanz dieses Unterschiedes hin untersucht.

Für die Gruppe A des Gesamtkollektivs (U_{Max} unter 855 mOsm/kg) bildet der Titer 1:1280 den Mittelwert ($\bar{x}$) mit einer Standardabweichung (s) von 2 Titerstufen nach oben und unten. Für die Gruppe B des Gesamtkollektivs (U_{Max} über 855 mOsm/kg) liegt der Mittelwert bei dem Titer 1:320, mit einer Abweichung von ebenfalls 2 Titerstufen nach oben und unten (siehe Tabelle 10).

In Abb. 5 (siehe Anhang) sind die einzelnen AKT-Werte, für die Patientengruppen wie in Abb. 4 unterschiedlich dargestellt, mit den Mittelwerten und den Streubereichen für die Gruppen A und B des Gesamtkollektivs eingetragen. Der Vergleich dieser Werte ergab ein p kleiner als 0.001, die absoluten AKT-Werte unterscheiden sich in den beiden Kollektiven also hochsignifikant.

Tabelle 10 zeigt die Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen für die Einzelvergleiche der Patientengruppen I und II. Für die Gruppe I errechneten sich die gleichen Werte wie für das Gesamtkollektiv, der Unterschied zwischen den Ti-

terwerten bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität ist auch hier bei einem p kleiner als 0.001 hochsignifikant.

Tabelle 10

Statistischer Vergleich der AKT-Absolutwerte bei erniedrigter und bei normaler Osmolalität im konzentrierten Urin (U_{Max})

1. Vergleich des Gesamtkollektivs (Gruppe I, II und III)

Gruppe A: $U_{Max} < 855 \text{ mOsm/kg}$ Gruppe B: $U_{Max} > 855 \text{ mOsm/kg}$

n	49	57
$\bar{x}$	1:1280	1:320
s	± 2 Titerstufen	± 2 Titerstufen

p kleiner als 0.001

2. Einzelvergleich der Patientengruppen

2.1. Gruppe I A:

B:

n	21	33
$\bar{x}$	1:1280	1:320
s	± 1.6 Titerstufen	± 2 Titerstufen

p kleiner als 0.001

2.2. Gruppe II A:

B:

n	10	20
$\bar{x}$	1:640	zwischen 1:160 und 1:320
s	± 2 Titerstufen	± 2 Titerstufen

p = 0.025

Für die Gruppe II ist p = 0.025, d.h. die AKT-Werte in Gruppe A unterscheiden sich signifikant von den Werten in Gruppe B. Auf einen Einzelvergleich in Gruppe III wurde verzichtet, weil in der Gruppe III/B nur vier über einen großen Titerbereich streuende Werte zur Verfügung standen.

2.5. Statistischer Vergleich der Akt-Absolutwerte bei signifikanter und bei verdächtiger Bakteriurie des gleichen Keimes

In 80 % (28 von 35) der Bakteriurien fand sich gleichzeitig ein AKT-Anstieg gegen den gleichen Bakterienstamm. Um zu prüfen, ob sich auch die AKT-Absolutwerte bei Bakteriurie des gleichen Keimes bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität signifikant unterscheiden, erschien ein statistischer Vergleich angezeigt.

Da in den einzelnen Patientengruppen zuwenig Werte vorlagen, wurde nur das Gesamtkollektiv verglichen (siehe Tabelle 11). Die Titerwerte für Gruppe A (erniedrigte Urinosmolalität) und Gruppe B (normale Urinosmolalität) zeigt Abb. 6 mit den Mittelwerten und den Streubereichen. Auch hier liegen die Titer bei einem p kleiner als 0.01 signifikant höher als bei normaler Urinosmolalität.

Tabelle 11

Statistischer Vergleich der AKT-Absolutwerte bei signifikanter ($>10^5$ Keime/ml Urin) und verdächtiger ($>10^3$ Keime/ml Urin) Bakteriurie des gleichen Keimes

Vergleich des Gesamtkollektivs (Gruppe I, II und III)

	Gruppe A: $<U_{\text{Max}} 855 \text{ mOsm/kg}$	Gruppe B: $>U_{\text{Max}} 855 \text{ mOsm/kg}$
n	23	5
$\bar{x}$	1:1280	1:320
s	± 1.6 Titerstufen	± 1.3 Titerstufen

p kleiner als 0.01

Diese drei statistischen Vergleiche zeigen, daß sich die Antikörpertiter sowohl in ihrem Verlauf, ausgedrückt in Anstiegen und Abfällen um Titerstufen, als auch in ihren Absolutwerten bei erniedrigter und bei normaler Osmolalität im konzentrierten Urin signifikant, zum Teil hochsignifikant voneinander unterscheiden.

2.6. Die Häufigkeit von erniedrigter Urinosmolalität bei gleichzeitigem Vorliegen einzelner oder mehrerer pathologischer Untersuchungsbefunde zeigen die folgenden Untersuchungen:

In Abb. 7 ist die Häufigkeit von erniedrigter Osmolalität zunächst in Beziehung zur pathologischen Veränderung einzelner Parameter gesetzt: (die Zahl der Befunde entspricht jeweils 100 %):

In 68 % der AKT-Anstiege (39 von 57), in 76 % der Leukozyturien (35 von 46) und in 83 % der Fälle von signifikanter Bakteriurie (29 von 35) lagen die Osmolalitätswerte im konzentrierten Urin im pathologischen Bereich unter 855 mOsm/kg.

Noch eindrucksvoller ist die Häufigkeit von erniedrigter Urinosmolalität bei gleichzeitiger Veränderung mehrerer Parameter, wie aus Abb. 8 hervorgeht:

Die Urinosmolalität lag bei Leukozyturie und gleichzeitigem AKT-Anstieg in 87 % (27 von 31), bei AKT-Anstieg und gleichzeitiger signifikanter Bakteriurie in 88 % (22 von 25), und bei signifikanter Bakteriurie und gleichzeitiger Leukozyturie in 96 % der Fälle (24 von 25) unter 855 mOsm/kg.

Wenn sich alle drei Parameter gleichzeitig im pathologischen Bereich bewegten, wenn also Leukozyturie, signifikante Bakteriurie und AKT-Anstiege zur gleichen Zeit vorlagen, dann lag die Urinosmolalität in 100 % der Fälle (n = 18) im pathologischen Bereich unter 855 mOsm/kg.

3. Beschreibung akuter Schübe von CPN

Kurze Beschreibungen einiger akuter Schübe bei CPN sollen in den folgenden beiden Abschnitten das Verhalten der diagnostischen Parameter, das bisher rein rechnerisch betrachtet wurde, am Einzelfall verdeutlichen.

3.1. Verminderung der Urinosmolalität bei gleichzeitig pathologischen Harnbefunden und AKT-Anstieg zu Beginn eines Schubes

3.1.1. Pat.No. 5: H., Doris (siehe Abb. 9): primäre, nicht obstruktive PN. Anamnese: Im Alter von 3 10/12 Jahren wurde der erste pathologische Urinbefund festgestellt, fünf Monate später eine HWI mit Vulvovaginitis. In der Immunelektrophorese waren bei verminderter IgG-Fraktion IgA und IgM nicht nachweisbar. Im Alter von 5 1/12 Jahren, bei der ersten Untersuchung auf der Abbildung, lagen die AKT gegen Escherichia Coli und Proteus mit 1:160 niedrig, die Urinosmolalität mit 910 mOsm/kg im Normbereich, im Urin waren keine pathologischen Elemente nachweisbar. Die folgenden Untersuchungsergebnisse waren bis auf eine Leukozyturie von 45/ml unauffällig, der AKT gegen Proteus mir. sank auf 1:10 ab.

Mit 5 5/12 Jahren kam es zu einem neuen Schub der CPN: die Urinosmolalität sank innerhalb von zwei Monaten auf 820 und 785 mOsm/kg, es bestand wiederholt eine signifikante Bakteriurie von $>10^5$ E.Coli/ml, eine Leukozyturie bis zu 500/ml der Zählkammer, intermittierend mit unauffälligen Harnbefunden. Der AKT gegen Coli stieg um drei und vier Stufen bis 1:2560, gegen Proteus mir. bis 1:320. Im MCU ließ sich eine Cystitis, im ivP eine Narbenbildung am unteren Pol nicht mit Sicherheit ausschließen:

Die diagnostischen Parameter bewegten sich während des Schubes alle gleichzeitig im pathologischen Bereich.

3.1.2. Pat.No. 12: G., Ingrid (siehe Abb. 10): primäre, nicht obstruktive PN. Anamnese: Mit 3 1/2 Jahren begann eine Enuresis diurna et nocturna; seitdem waren die Harnbefunde häufig pathologisch. Die beiden ersten Untersuchungsbefunde auf der Abbildung sind unauffällig: die Urinosmolalität lag mit 1115 und 1020 mOsm/kg im Normbereich, die Harnbefunde waren

negativ, der AKT gegen E.Coli lag bei 1:160.

Mit acht Jahren hatte die Patientin wieder einen akuten Schub ihrer CPN : die Harnbefunde waren mit einer signifikanten Bakteriurie von $>10^5$ E.Coli/ml Urin und 220 Leukozyten hochpathologisch, der AKT stieg um drei Stufen auf 1:1280, gleichzeitig sank die Urinosmolalität mit 825 mOsm/kg in den pathologischen Bereich. Im Isotopennephrogramm war die Sekretion auf beiden Seiten vermindert, die Exkretion regelrecht.

3.1.3. Pat.No. 37: H.,Claudia (siehe Abb. 11) : sekundäre, obstruktive PN aufgrund eines VUR links und einer Blasenaußdystonie. Anamnese: Im Alter von 6 1/2 Jahren trat die erste Pyurie auf, die Cystoskopie zeigte weite, klaffende Ostien, das ivP einen kurzzeitigen Reflux bis in beide Nierenbecken. In den nächsten Jahren wurde wiederholt eine HWI diagnostiziert. In den ivP zeigten sich pyelonephritische Veränderungen am rechten und linken oberen Nierenpol und Unregelmäßigkeiten an den Kelchen .

Bei der ersten Untersuchung auf der Abbildung bestand eine signifikante Bakteriurie von $>10^5$ E.Coli/ml Urin, und eine Leukozyturie von 270/ml, während die AKT mit 1:80 gegen E. Coli und 1:10 gegen Enterokokken bei einer Urinosmolalität von 980 mOsm/kg niedrig lagen.

Ein Vierteljahr später folgte ein deutlicher Schub, an dem das Nierenparenchym beteiligt war: die Harnbefunde waren mit einer Bakteriurie von $>10^5$ E. Coli /ml pathologisch. Die Urinosmolalität sank bei zunächst unveränderten Titerwerten auf 770 mOsm/kg , im Verlauf eines Monats stiegen jedoch auch die AKT -Werte an : gegen E.Coli bis 1:2560 bei immer noch verminderter Urinosmolalität und auffälligen Harnbefunden. Beide Nieren waren im ivP sicher pathologisch verändert.

3.2. Wiederanstieg der Urinosmolalität bei gleichzeitiger Besserung der Harnbefunde und AKT-Abfall nach akutem Schub einer CPN

3.2.1. Pat. No. 6: J.,Monika (siehe Abb. 12): primäre, nicht obstruktive PN. Anamnese: Im Alter von 4 1/2 Jahren wurde zum ersten Mal eine Pyurie festgestellt. Seitdem rezidierten

die HWI häufiger.

Bei der ersten Untersuchung auf der Abbildung bestand zwar eine Leukozyturie von 100/ml, aber der AKT gegen E.Coli lag unverändert bei 1:640 und die Urinosmolalität mit 1000 mOsm/kg im Normbereich.

Nach dem akuten Schub im Alter von 6 1/12 Jahren, der durch einen deutlichen Anstieg des AKT auf 1:5120 bei Leukozyturie, Bakteriurie und einer Verminderung der Urinosmolalität auf 840 mOsm/kg gekennzeichnet war, besserten sich die Befunde im Verlauf eines Monats: der AKT sank um zwei Stufen auf 1:1280, es bestand keine Bakteriurie mehr, und die Urinosmolalität lag mit 1030 mOsm/kg wieder im Normbereich. Die noch bestehende Leukozyturie ließ sich auf eine Vulvovaginitis zurückführen.

Das ivP ließ keine progrediente Organverkleinerung erkennen, im MCU war kein Reflux mehr nachweisbar.

3.2.2. Pat. No. 19: L., Dagmar (siehe Abb. 13): primäre, nicht obstruktive PN. Anamnese: Im Alter von sechs Jahren trat erstmals eine Albuminurie auf, seitdem häufig rezidivierende HWI mit stechenden Schmerzen in der Blasengegend. In ivP und MCU ließen sich nie pathologische Veränderungen nachweisen.

Mit 9 8/12 Jahren (erste Untersuchung auf der Abbildung) hatte die Patientin einen akuten Schub ihrer CPN mit signifikanter Bakteriurie vom $>10^5$ Klebsiellen/ml, 60 Leukozyten/ml, einem AKT-Anstieg gegen Klebsiellen von zwei Stufen von 1:320 auf 1:1280 und einer Urinosmolalität von 810 mOsm/kg.

Nach zwei Monaten waren die Befunde deutlich gebessert: der Urin war frei von pathologischen Elementen, der Akt gegen Klebsiellen fiel um vier Titerstufen bis 1:80, und die Urinosmolalität lag mit 1100 mOsm/kg wieder im Normbereich.

3.2.3. Pat. No. 22: B., Sylvia (siehe Abb. 14): primäre, nicht obstruktive PN. Anamnese: Der Beginn der PN ließ sich nicht mit Sicherheit herausfinden; im Alter von acht Jahren wurden in einem ivP pyelonephritische Veränderungen festgestellt.

Wie bei Pat. No. 19 folgt in der Abbildung dem akuten Schub der CPN im Alter von 10 9/12 Jahren eine deutliche Besserung

der Befunde: die AKT gegen E.Coli und Klebsiellen sanken auf 1:80 bzw. 1:40 ab, die Urinosmolalität stieg von 845 auf 1085 mOsm/kg wieder in den Normbereich, und der Urin war unauffällig.

Im ersten Abschnitt wurde an drei Fällen gezeigt, wie sich die Parameter AKT, Harnbefunde und Osmolalität im konzentrierten Urin zu Beginn eines akuten Schubes von CPN (oder PN) verändern. Sie bewegen sich hier gleichzeitig in pathologische Bereiche.

Die drei Fälle im zweiten Abschnitt zeigen, wie sich die Befunde nach einem solchen akuten Schub wieder normalisieren: die Harnbefunde wurden negativ, die AKT sanken langsam ab, und die Urinosmolalität lag wieder im Normbereich.

DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie häufig das Nierenparenchym bei Infektionen der Harnwege im Kindesalter beteiligt ist, und versucht, akute Schübe von CPN frühzeitig zu erkennen. Als geeignete diagnostische Parameter erwiesen sich die Messung der Urinosmolalität im konzentrierten Urin und die Bestimmung des Antikörpertiters im Serum.⁺ In Abschnitt 2 wurde erläutert, warum eine Reihe weiterer Parameter nicht in die Untersuchungen aufgenommen wurde.

1. Überlegungen zum Aussagewert der gewählten Parameter

1.1. Zum Konzentrationsversuch

Die temporäre Verminderung der renalen Konzentrationsfähigkeit gilt schon lange als Hauptsymptom bei akuter und chronischer PN (10,27,67). Als Ursache sind wahrscheinlich Gewebsdefekte in den Nephronabschnitten anzunehmen, die für die Regulierung der osmolaren Konzentration des Harns verantwortlich sind: in den distalen Tubuli und in den Sammelrohren (29, 60,69,70). Normalerweise gelangt in Antidiurese ein isotoner Harn in die Sammelrohre, wo Hypertonizität erreicht wird. Bei Hypotonizität des Harns liegt es nahe, eine Schädigung der Sammelrohre zu vermuten. Der niederosmolare Urin könnte jedoch auch Folge einer isolierten Schädigung der distalen Tubuli oder beider Nephronabschnitte sein.

Bei experimenteller PN scheint sich die Infektion von der cortico-medullären Grenze der Nieren zu den Sammelrohren auszubreiten (64). Dieser Nephronabschnitt ist zudem oft Sitz von Nekrosen, entzündlichen Veränderungen und Erweiterungen bei PN (61). Diese Befunde zeigen, daß die akute HWI oft das Nierenparenchym mitbetrifft, und dadurch eine Veränderung der Nierenfunktion bewirkt. Allerdings ist eine kausale Beziehung zwischen einer bestehenden HWI und einer fortschreiten-

⁺ Systematische Kontroll-Isotopennephrogramme bei Kleinkindern mit PN erwiesen diese Untersuchungsmethode als weiteren gut geeigneten diagnostischen Parameter bei HWI im Kindesalter.
(Wengert 1971, München, im Druck)

den Verschlechterung der Konzentrationsfähigkeit noch immer nicht sicher bestätigt. Ronald (56) untersuchte den Einfluß von Bakteriurie auf den Konzentrationsmechanismus und stellte fest, daß Patienten mit chronischer Bakteriurie unfähig sind, einen maximal konzentrierten Urin auszuschcheiden. Er konnte mit Hilfe von beidseitigem Ureterenkatheterismus nachweisen, daß nur "renale", nicht aber Bakteriurie der Blase mit einer verminderten Konzentrationsfähigkeit verknüpft ist. Unterschiedliche Werte für die osmolare Konzentration in den beiden Ureteren zeigen, daß nicht notwendigerweise das Parenchym beider Nieren an der Infektion beteiligt sein muß, sondern daß die Konzentrationsfähigkeit einseitig eingeschränkt sein kann. Die Messung der Urinosmolalität im Mittelstrahl- oder Blasenurin wie in der vorliegenden Studie ließ die Beantwortung dieser Fragen bisher nicht zu.

Obwohl die Mechanismen der renalen Funktionsstörung bei PN nicht endgültig geklärt sind, gilt die Bestimmung der maximalen Harnkonzentrationsfähigkeit zur Untersuchung der Nierenfunktion bei Kindern mit HWI nach wie vor als eine der zuverlässigsten Methoden, wenn Fehlermöglichkeiten ausgeschlossen werden (19,55). Eine Verfälschung der Ergebnisse könnte z.B. durch heimliches Trinken des Patienten während des Versuches, durch Ausschwemmung latenter Ödeme oder durch extrarenale Faktoren zustande kommen (6).

Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren ändert sich mit dem Alter. In den ersten Lebensmonaten steigt die maximale Urinosmolalität rasch an, vom Beginn des ersten Lebensjahres langsamer (52). Im Alter von ein bis eineinhalb Jahren wird die Erwachsenennorm erreicht (66). Zwar fanden Edelmann et al. (12), daß auch in den ersten Lebensmonaten unter besonderen Bedingungen, bei Flüssigkeitsentzug und hoher Eiweiß- bzw. Harnstoffeinfuhr, maximale Harnkonzentrationen bis zu 1139 mOsm/kg (25. Lebenstag) erreicht werden können; verlässliche Normwerte vergleichbar dem Erwachsenenbereich lassen sich aber erst von der Mitte des zweiten Lebensjahres an bestimmen (66). In dieser Studie ist deshalb kein Kind jünger als 1 1/2 Jahre. Bei kleineren Kindern erschien der Konzentrationsversuch unter Standardbedingungen mit einer Durstdauer von 18 Stunden

ohne Beobachtung in der Klinik außerdem zu risikoreich.

Die Altersabhängigkeit der Konzentrationsfähigkeit der Niere bleibt zwar bis zur Pubertät nachweisbar, ist aber so gering, daß sie nach Ansicht der Untersucher für klinische Belange vernachlässigt werden kann. (13,66).

Bei der Bestimmung der Normalwerte für die Osmolalität im konzentrierten Urin wurde in diesen Untersuchungen als untere Grenze des Normalbereiches der Wert 855 mOsm/kg (2-s-Grenze) gefunden. Die in der Literatur angegebenen Werte schwanken zwischen 850 und 900 mOsm/kg, in Abhängigkeit von der Methode des Konzentrationsversuches (25,39,59). Bei Osmolalitätswerten unter 855 mOsm/kg sind Schädigungen des Nierenparenchyms durch die Beteiligung an der Infektion während des ablaufenden Schubes der CPN anzunehmen. Normale Osmolalitätswerte über 855 mOsm/kg im konzentrierten Urin bedeuten demnach bei gleichzeitigem Vorliegen pathologischer Untersuchungsbefunde, daß sich die Infektion distal des Nierenparenchyms abspielt.

1.2. Zur Bestimmung des Antikörpertiters im Serum

Der Nachweis eines erhöhten Serumantikörperspiegels gilt als wichtiges differentialdiagnostisches Kennzeichen einer akuten PN. Needell (43) et al. haben als erste die Antikörperreaktion auf die infizierenden Coli-Organismen bei Erwachsenen mit HWI beobachtet und beschrieben. Der von ihnen entwickelte Hämagglutinationstest brachte im Vergleich zu früheren Verfahren große Empfindlichkeitssteigerung (62); Winberg (68) konnte mit der gleichen Methode ähnliche Ergebnisse bei Kindern und Kleinkindern nachweisen. In der Literatur werden als Normgrenze Titer von 1:64 (1,62,68), 1:160 (43) und von 1:320 (51) angegeben. Diese verschiedenen Werte lassen daran zweifeln, daß zur Zeit Normbereiche für AKT beschrieben werden können. Bisher wurde allerdings keine Korrelation zwischen Alter und AKT-Höhe gefunden (1,2,).

Es liegt nahe, bei Patienten mit PN und Patienten mit Cystitis eine unterschiedliche AKT-Antwort zu vermuten, denn bei einer Infektion des Parenchyms hat das Antigen weit bessere Möglichkeiten, mit Antikörper produzierenden Zellen in Berührung zu kommen. Auch bei Cystitis sind hohe Titer denkbar,

wenn die infizierenden Organismen tiefere Schichten der Blasenwand durchdringen und dann antigene Reize auf die Antikörper produzierenden Zellen ausüben können (15,51).

Titerwerte von 1:320 und weniger sollen auf eine Infektion der unteren Harnwege, von 1:640 und darüber auf eine Infektion der oberen bzw. eine Affektion des Nierenparenchyms schließen lassen (21,51). Es bleibt jedoch fraglich, ob allein die absolute Höhe des AKT eine Aussage über den Grad der Gewebsbeteiligung und damit die Differenzierung zwischen Cystitis und PN erlaubt. In dieser Arbeit wurde neben den AKT-Absolutwerten auch der AKT-Verlauf, ausgedrückt in Anstieg und Abfall in Titerstufen, in die Auswertungen miteinbezogen.

2. Besprechung der Ergebnisse

2.1. Nierenbeteiligung bei HWI in der Literatur

Bei CPN fand Brod (9,10) als typische Funktionsveränderung der Niere Einschränkungen der Konzentrationsfähigkeit. Winberg untersuchte die Konzentrationsfähigkeit der Niere bei Kindern mit akuter primärer HWI und fand auch bei mildem Krankheitsverlauf eine auffallende Verminderung, die sich vier bis sechs Wochen nach Abklingen der klinischen Symptome wieder normalisierte. Er folgerte daraus, daß das Nierenparenchym bei "gewöhnlicher", akuter HWI häufig in ähnlicher Weise beteiligt sei wie bei chronischen Infektionen (65,67). Andere Autoren halten bei jeder akuten HWI im Kindesalter eine renale Beteiligung im Sinne einer PN für möglich (4, 33,37,72). Genaue Angaben über deren Häufigkeit und das Verhalten der diagnostischen Parameter während eines akuten Schubes von CPN und im "Ruhestadium" der Krankheit fehlen bisher ebenso wie Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen den Parametern.

2.2. Eigene Ergebnisse

2.2.1. HWI ohne Harnbefunde

In 22 Fällen lag die Urinosmolalität im pathologischen Bereich unter 855 mOsm/kg, während gleichzeitig weitere Befunde auf eine erneute Infektion wiesen; der Urin war jedoch frei von Bakterien und Leukozyten. Das bedeutet, daß gerade bei CPN die Urinuntersuchung allein keine Aussage über den Krank-

heitsverlauf erlaubt (38).

2.2.2. Die Beziehungen zwischen Urinosmolalität und AKT

Bei verminderter Urinosmolalität stiegen die Titer in insgesamt 80 % der Fälle an, in 43 % um drei und mehr Stufen, während sich bei normalen Osmolalitätswerten nur in insgesamt 33 % d.F. Titeranstiege fanden (siehe Abb. 3). Ein statistischer Vergleich der AKT-Anstiege und -Abfälle bei normaler und bei verminderter Urinosmolalität zeigte im Gesamtkollektiv hochsignifikante Unterschiede (p kleiner als 0.001): Bei Osmolalitätswerten unter 855 mOsm/kg stiegen die AKT im Mittel um 2.4 Titerstufen an, während sie bei Osmolalitätswerten im Normbereich im Mittel um 0.6 Titerstufen abfielen (siehe Tabelle 9 und Abb. 4). Die in Abb. 3 angedeutete Relation zwischen AKT-Anstiegen in Titerstufen und einer verminderten Osmolalität im konzentrierten Urin wird durch diese statistischen Vergleiche gesichert.

Auch die AKT-Absolutwerte zeigten in einem statistischen Vergleich bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität im Gesamtkollektiv einen hochsignifikanten Unterschied (p kleiner als 0.001): Bei Osmolalitätswerten unter 855 mOsm/kg lagen die Titerwerte im Mittel bei 1:1280, bei Osmolalitätswerten über 855 mOsm/kg dagegen bei 1:320 (siehe Tabelle 10 und Abb. 5). Bei erniedrigter Urinosmolalität ist folglich mit statistisch signifikant höher liegenden AKT-Werten als bei Osmolalitätswerten im Normbereich zu rechnen.

In den statistischen Vergleichen wurde sowohl das Verhalten der AKT in den einzelnen Patientengruppen als auch im Gesamtkollektiv betrachtet. Vergleiche der Patientengruppen untereinander zeigten, daß akute Schübe von CPN unabhängig von der Genese der Erkrankung ähnlich verlaufen. Es erschien deshalb möglich, die Einzelgruppen in den Vergleichen auch als Gesamtkollektiv zusammenzufassen.

Die Ergebnisse lassen es sinnvoll erscheinen, bei Verlaufskontrollen von CPN neben den übrigen Parametern sowohl die AKT-Höhe als auch die AKT-Bewegung in Titerstufen als Hinweise auf die renale Beteiligung während der Infektion zu berücksichtigen.

2.2.3. Die Häufigkeit renaler Beteiligung bei HWI

Abb. 7 zeigt, wie häufig schon bei einem einzelnen pathologischen Untersuchungsbefund die Osmolalitätswerte unter 855 mOsm/kg liegen. Der Prozentsatz von erniedrigter Urinosmolalität nahm mit der Zahl gleichzeitig pathologischer Untersuchungsbefunde deutlich zu (Abb. 8): wenn Leukozyturie, signifikante Bakteriurie und AKT-Anstiege gleichzeitig vorlagen, war die Konzentrationsfähigkeit der Niere in 100 % der Fälle ($n = 19$) herabgesetzt. In diesen Fällen ist das Nierenparenchym beider Nieren mit sehr großer Wahrscheinlichkeit während des akuten Schubes der CPN mitbetroffen. Diese Ergebnisse zeigen, daß bei Verlaufsbeobachtungen von CPN im Kindesalter mehrere diagnostische Parameter berücksichtigt werden müssen, um die Infektion lokalisieren und beurteilen zu können. Sie weisen erneut daraufhin, daß in einem großen Prozentsatz der HWI im Kindesalter mit dem Vorliegen einer PN zu rechnen ist.

2.2.4. Beschreibung akuter Schübe von CPN

Mit Hilfe der beschriebenen Parameter ließen sich deutlich akute Schübe von CPN abgrenzen:

Der Beginn eines akuten Schubes war in der Regel neben signifikanter Bakteriurie und/oder Leukozyturie durch ein Absinken der Urinosmolalität unter 855 mOsm/kg und einen gleichzeitigen Anstieg des AKT um im Mittel 2.4 Titerstufen bzw. bis 1:1280 gekennzeichnet. (Abb. 9, 10, 11). Ein Abklingen des akuten Schubes zeigte sich durch die Normalisierung der Harnbefunde und der Konzentrationsfähigkeit sowie ein langsames Abfallen der AKT (Abb. 12, 13, 14).

Regelmäßige Verlaufskontrollen mit den angegebenen Untersuchungsmethoden ermöglichen demnach, akute Schübe von CPN oder eine akute PN frühzeitig zu erkennen.

2.3. Folgerungen

Mit wenigen Parametern: der Bestimmung der Leukozyturie, der Bakteriurie, des AKT-Verlaufs und der Osmolalität im konzentrierten Urin konnte gefunden werden, daß das Nierenparenchym in weit über 80 % der Fälle während akuter Schübe von CPN an der Infektion beteiligt war. Jede HWI im Kindesalter sollte folglich solange als PN betrachtet und mit allen Konsequenzen behandelt und überwacht werden, bis die Beteiligung des Nierenparenchyms mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Nur so sind die betroffenen Patienten vor dem ernststen schicksalhaften Verlauf dieser Krankheit zu bewahren.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden nach einer Überprüfung der Untersuchungsmethoden bei Harnwegsinfektionen (HWI) im Kindsalter diagnostische Parameter beschrieben, die eine Aussage über die Nierenbeteiligung bei HWI erlauben und die Frühdiagnose akuter Pyelonephritis (PN) und akuter Schübe von chronischer PN (CPN) ermöglichen.

Es wurden 52 Kinder im Alter von 1 1/2 bis 13 1/2 Jahren aus einer ambulanten Spezialsprechstunde für chronische HWI acht Monate lang überwacht und alle vier bis acht Wochen untersucht. Eine Analyse der Anamnesen und der Untersuchungsbefunde ließ in allen Fällen die Diagnose CPN zu. Entsprechend der Genese der CPN wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt.

Insgesamt 106mal wurden gleichzeitig folgende vier Untersuchungen durchgeführt:

1. die quantitative Bestimmung der Bakteriurie im Mittelstrahlurin oder im durch suprapubische Blasenpunktion gewonnenen Urin,
2. die Bestimmung der Leukozyturie,
3. die Bestimmung des indirekten Hämagglutinations-Antikörpertiters und
4. die Bestimmung der Osmolalität im konzentrierten Urin.

Die Methoden werden in der Arbeit beschrieben und ihr Aussagewert abgegrenzt.

Bei der Untersuchung einer Stichgruppe von 20 Kindern wurde als untere Normgrenze für die Osmolalität im konzentrierten Urin der Wert von 855 mOsm/kg gefunden (2-s-Grenze). Darunter liegende Werte gelten in Übereinstimmung mit der Literatur als Hinweis auf eine Beteiligung des Nierenparenchyms an der Infektion.

In 22 von 49 Fällen mit verminderter Konzentrationsfähigkeit wiesen gleichzeitig weitere Befunde auf eine erneute Infektion. Der Urin war jedoch frei von pathologischen Elementen. Die Urinuntersuchung allein erlaubt also bei CPN keine Aussage über den Krankheitsverlauf.

Bei Urinosmolalitätswerten unter 855 mOsm/kg stiegen die Antikörpertiter in insgesamt 80 % der Fälle um eine oder meh-

rere Titerstufen an, bei normaler Osmolalität dagegen nur in insgesamt 33 % der Fälle. Dieses unterschiedliche Verhalten der AKT wurde in den einzelnen Patientengruppen und im Gesamtkollektiv statistischen Vergleichen unterzogen. Dabei zeigte sich, daß sich sowohl die AKT-Bewegung in Titerstufen als auch die AKT-Absolutwerte bei erniedrigter Urinosmolalität statistisch signifikant anders verhalten als bei Osmolalitätswerten im Normbereich: die AKT stiegen bei gleichzeitig verminderter Konzentrationsfähigkeit im Mittel um 2.4 Titerstufen an bzw. lagen bei 1:1280 ; bei normaler Urinosmolalität fielen sie dagegen im Mittel um 0.6 Titerstufen ab bzw. lagen bei 1:320. Es erscheint deshalb sinnvoll, bei Verlaufsbeobachtungen von CPN neben den übrigen Parametern sowohl die absolute AKT-Höhe als auch die AKT-Bewegung in Titerstufen als Hinweise auf die renale Beteiligung während der Infektion zu berücksichtigen.

Der Prozentsatz von verminderter Urinosmolalität nahm mit der Zahl gleichzeitig pathologischer Untersuchungsbefunde deutlich zu: wenn Leukozyturie, signifikante Bakteriurie und AKT-Anstiege gleichzeitig vorlagen, war die Konzentrationsfähigkeit in 100 % der Fälle (n = 19) herabgesetzt; in diesen Fällen war das Nierenparenchym mit sehr großer Wahrscheinlichkeit von der Infektion mit betroffen.

Die Veränderungen der diskutierten Parameter zu Beginn und im Verlauf einzelner akuter Schübe von CPN zeigen, daß regelmäßige Verlaufskontrollen mit den angegebenen Untersuchungsmethoden erlauben, frühzeitig akute Schübe von CPN abzugrenzen.

Da in weit über 80 % der Fälle das Nierenparenchym während akuter Schübe von CPN von der Infektion mitbetroffen war, sollte jede HWI im Kindesalter solange als PN betrachtet und konsequent behandelt werden, bis eine Beteiligung des Nierenparenchyms mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Andersen, H.J., L.A. Hanson, K. Lincoln et al.: Studies of Urinary Tract Infections in Infancy and Childhood. IV. Relation of the Coli-Antibodytitre to Clinical Picture and to Serological Type of the Infecting Escherichia Coli in Acute, Uncomplicated Urinary Tract Infection.
Acta Paed. Scand. 54:247 (1965)
2. Andersen, H.J.: Clinical Studies on the Antibody Response to Escherichia Coli O-Antigen in Infants and Children with Urinary Tract Infections Using a Passive Hemagglutination Technique.
Acta Paed. Scand. Suppl. 180 (1968)
3. Berning, H., R. Prévot: Ergebnisse der Inneren Medizin, Kinderheilk. 3:320 (1952)
4. Berning, H.: Die Diagnose der akuten PN.
Dtsch. Med. Wschr. 27:1213 (1965)
5. Blumberg, A.: Vereinfachte Methode zur Urinkeimzahlbestimmung. Schweiz. Wschr. 99:1086 (1969)
6. Bock, K.D., H.J. Krecke: Der Konzentrationsversuch als klinische Nierenfunktionsprobe. Arch. Klin. Med. 204:499 (1957)
7. Breunung, M., K. Inderst: Der intravenöse Phenolrottest beim Kind. Arch. Kinderheilk. 178:257 (1969)
8. Breunung M., K. Inderst: Der intravenöse Phenolrottest bei HWI im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 179:229 (1969)
9. Brod, J. et al.: Clinical Features of the Contracted Kidney due to PN. Bull. Johns Hopkins Hospital 53:255 (1933)
10. Brod, J.: Chronic PN. Lancet 1:973 (1956)
11. Brühl, P.: Beurteilung von Harnbefunden in der urologischen Diagnostik. Münchn. Med. Wschr. 27:1448 (1967)
12. Edelmann, Ch., Barnett H.L., Troupkou, V.: Renal Concentrating Mechanism in Newborn Infants. Effect of Dietary Protein and Water Content, Role of Urea, and Responsiveness to Antidiuretic Hormone. J. Clin. Invest. 39:1062 (1960)
13. Edelmann, Ch.: A Standardized Test of Renal Concentrating Capacity in Children. Amer. J. Dis. Child. 114:639 (1967)
14. Ehrlich, P., Gesellschaft für Chemotherapie, Arbeitskreis "Probleme der PN", Protokoll der Arbeitstagung in Stuttgart, Februar 1969

15. Fiveash, J.G.: Antibody Response in Lower Urinary Tract Infection. *J. Urol.* 92:545 (1964)
16. Frick, P.H. : Osmometrie und klinische Bedeutung der Osmolalität. *Schweiz. Med. Wschr.* 98:1562 (1968)
17. Friederiszick, F.K.: Qualitative und quantitative Nierenfunktionsprüfungen. In: *Hdb. der Kinderheilk.* Berlin, Heidelberg, New York 1966, S. 403
18. Fuchs, T.: Pyelonephritis. Diagnostik und Therapie. Boehringer Monographie Mannheim 1969
19. Gekle, D., V. Fischer: Kritische Aspekte zur PN im Kindesalter. *Münchn.Med. Wschr.* 26: 1397 (1967)
20. Heikel, P.E., K. V. Parkkulainen: *Ann.Med.Intern. Fenn.* 48:25 (1959)
21. Hewstone, A.S. et al: The Correlation of Ureteric Bacteriology and Homologous Antibodytitre in Children with Urinary Tract Infections. *J.Pediatrics* 74:540 (1969)
22. Hinkle, N.H., Partin, J.C.: Diagnosis of Acute and Chronic PN in Children. *Amer. J. Dis. Child.* 100:333 (1960)
23. Hoigné, R. et al: Die Beurteilung des Behandlungserfolges bei Harnwegsinfektionen aufgrund quantitativer Bestimmung von Bakteriurie und Leukozyturie. *Schweiz. Med. Wschr.* 98: 1939 (1968)
24. Hubmann, R., J. Braun: Klinische Bedeutung und Grenzen der Phenolrotprobe. *Urologe* 4:244 (1965)
25. Isaacson, L.C.: Urinary Osmolality in Thirsting Normal Subjects. *Lancet* 1:467 (1960)
26. Jacobson M.H. et al: Urine Osmolality, Definite Test of Renal Function. *Arch. Int. Med.* 110:83 (1962)
27. Kaitz, K. et al: Osmolar Urinary Concentrating Ability and PN in Hospitalized Patients. *Amer. J.Med.Sci.* 248:7 (1964)
28. Kaye, M.: *New Engl. Med.* 258: 1302 (1958)
29. Klütsch K. et al.: Quantitative Erfassung der Konzentrationschwäche bei PN. *Med. Welt* 12:585 (1965)
30. Kaffert, E., A. Keinschmidt: Die klinische Bedeutung des Phenolrottests. *Klin. Wschr.* 37:178 (1959)
31. Kunin, C.M., A.J. Paquin jr.: in "Progress in PN". Hsg. von Kass, E.H. Philadelphia 1965, S. 33

32. Lampen, H. : Wege zur Frühdiagnose der chronischen PN.
Med. Welt 16:904 (1964)
33. Linneweh, F.: Zur Klinik der Harnwegsinfektionen.
Dtsch. Med. Wschr. 82: 369,438,499 (1957)
34. Lobenstein, D., H.G. Wiegink: Die Bedeutung des vesico-
ureteralen Refluxes der therapieresistenten PN im Kindesalter
und seine operative Beseitigung durch die Grégoir-Plastik.
Urologe 6:285 (1967)
35. Losse, H., M. Kienitz: Die Pyelonephritis . Stuttgart 1966
36. -"- , -"- : Pyelonephritis, Forschungsergebnisse
1967, Stuttgart 1967
37. Ludescher, E.: Die Pyurie des Kindes. Wiener Klin. Wschr.
80:596 (1968)
38. Mantel, K., W. Marget, F. Daschner: Harnwegsinfektionen ohne
Harnbefunde. Monatszeitschr. Kinderheilk. 118:324 (1970)
39. Mertz, D.P.: Volhard: Verdünnungs- und Konzentrationsversuch.
In Sarre, H.: Nierenkrankheiten. Stuttgart 1967. S.84
40. Mildenberger, H., H. Fendel, W. Marget: Das Spätschicksal
der Kinder mit Harnwegsinfektionen. Dtsch. Med. Wschr. 91:
1293 (1966)
41. Miles, B.E. et al.: Maximum Urine Concentration.
Brit. Med. J. II:901 (1954)
42. Moeller, J., A. Bedö: Die Phenolsulphonphthaleinausscheidung
als Funktionsprüfung der Niere. Ärztl. Wschr. 48:1125 (1952)
43. Nedell, M.H., Neter, E., Staubitz, W. et al.: The Antibody
(Hemagglutinin) Response of Patients with Infections of the
Urinary Tract. J.Urol. 74:674 (1955)
44. Nelson, J.D., Peters, P.C.: Suprapubic Aspiration of Urine
in Premature and Term Infants. Pediatrics 36:132 (1965)
45. Neter, E., Bertram, L.F., Arbesman, L.E.: Demonstration of
E. Coli o55 and o11 Antigens by Means of Hemagglutination
Test. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 79:255 (1952)
46. Neter, E. et al.: Studies on Hemagglutination and Hemolysis
by E. Coli Antisera.
J. Exper. Med. 96:1 (1952)
47. Neter, E. et al.: Studies on Bacterial Hemagglutination.
Am J. Public Health 44: 49 (1954)

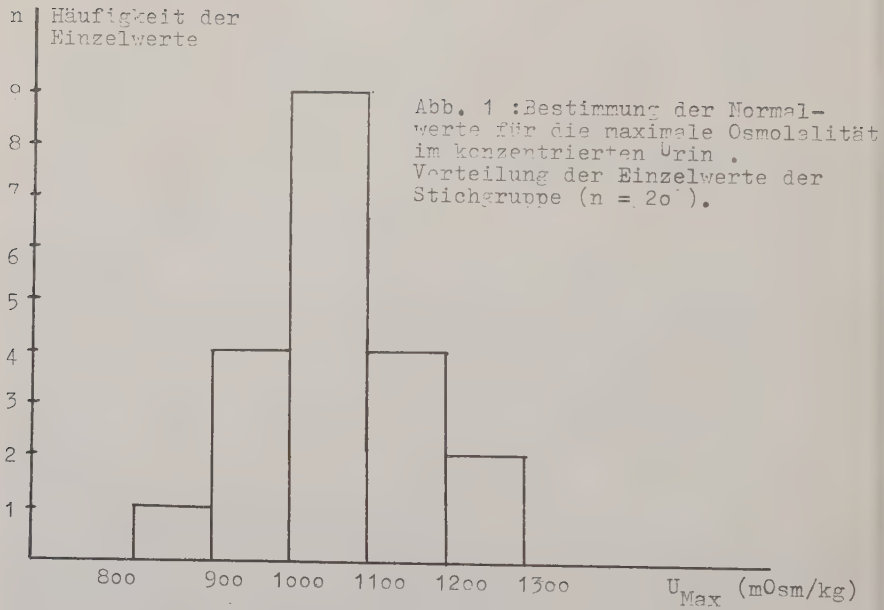
48. Neumann, C. G., C.V. Pryles :PN in Infants and Children.
Amer. J. Dis. Child. 104: 215 (1962)
49. O'Doherty, N.: Diagnosis of PN in Children. Brit. Med. J.
1:248 (1968)
50. Olbing, H.: Leukozytenzylinder im Urin.
Fortschr. Med. 86:489 (1968)
51. Percival, A., Brumfitt, W., et al.: Serum Antibody Levels
as an Indication of a Clinically Inapparent PN.
Lancet 1:1027 (1964)
52. Polaček, E. et al.: The Osmotic Concentrating Ability in
Healthy Infants and Children. Arch. Dis. Child. 40:291 (1965)
53. Prat, V. et al.: Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie
der PN. Med. Welt 1968:1047
54. Reubi, F.: Nierenkrankheiten. Bern, Stuttgart 1960
55. Rohwedder, H.-J., T. Wagner, U. Goll: Untersuchungen über
die Nierenfunktion bei Kindern mit PN.
Monatszeitschr. Kinderheilk. 118:317 (1970)
56. Ronald, A.R. et al.: Effect of Bacteriuria on Renal Con-
centrating Mechanism. Ann. Int. Med. 70:723 (1969)
57. Rupp, W.: Kritik der zytologischen Harndiagnostik.
Ärzt., Wschr. 14:113 (1959)
58. Sarre, H.: Klinische Nierenfunktionsprüfungen.
Med. Welt 1958: 1273, 1357
59. Sarre, H.: Nierenkrankheiten. Stuttgart 1967
60. Smith, H.W. Renal Excretion of Sodium and Water.
Federation Proc. 11:701 (1952)
61. Staemmler, M. in Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen patho-
logischen Anatomie II, 1. Teil. Berlin 1967
62. Tietgen, G.H., Rohwedder, H.J.: Untersuchungen über das Vor-
kommen von Serumantikörpern bei PN im Kindesalter.
Med. Welt 1969 : 1234
63. Wetzels, E.: Welche Nierenfunktionsprüfungen haben sich
praktisch bewährt? Dtsch, Med. Wschr. 84:1203 (1959)
64. Weyrauch, H M., Rosenberg, M.L.: Modern Concepts and Management
of Non-Obstructive Urinary Tract Infection.
Stanford M.Bull. 12:90 (1954)

65. Winberg, J.: Renal Concentrating Capacity During Acute, Nonobstructive Urinary Tract Infection in Infancy and Early Childhood. *Acta Paed. Scand.* 47:635 (1958)
66. Winberg, J.: Determination of Renal Concentrating Capacity in Infants and Children Without Renal Disease. *Acta Paed. Scand.* 48:318 (1959)
67. Winberg, J.: Renal Function Studies in Infants and Children with Acute, Nonobstructive Urinary Tract Infection. *Acta Paed. Scand.* 48: 577 (1959)
68. Winberg, J. H.J. Andersen et al.: Studies on Urinary Tract Infections in Infancy and Childhood. I: Antibody Response in Different Types of Urinary Tract Infections Caused by Coliform Bacteria. *Brit. Med. J.* II: 524 (1963)
69. Wirz, H.: The Location of Antidiuretic Action in the Mammalian Kidney. *Proc. 8 th Symp. Colston Res. Soc.* Colston Papers, Vol. VIII, London 1957
70. Wollheim, E.: Über die tubulären Funktionsstörungen der Niere. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 58:211 (1952)
71. Wollheim, E.: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen. Stuttgart 1962
7. Zapp, E.: Kinderheilkunde. In: H. Losse und M. Kienitz: Die Pyelonephritis. Stuttgart 1966

ANHANG

Abbildung 1 - 14

Seite 44 - 52



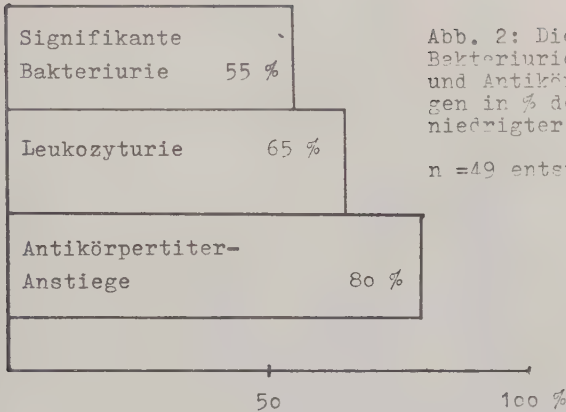
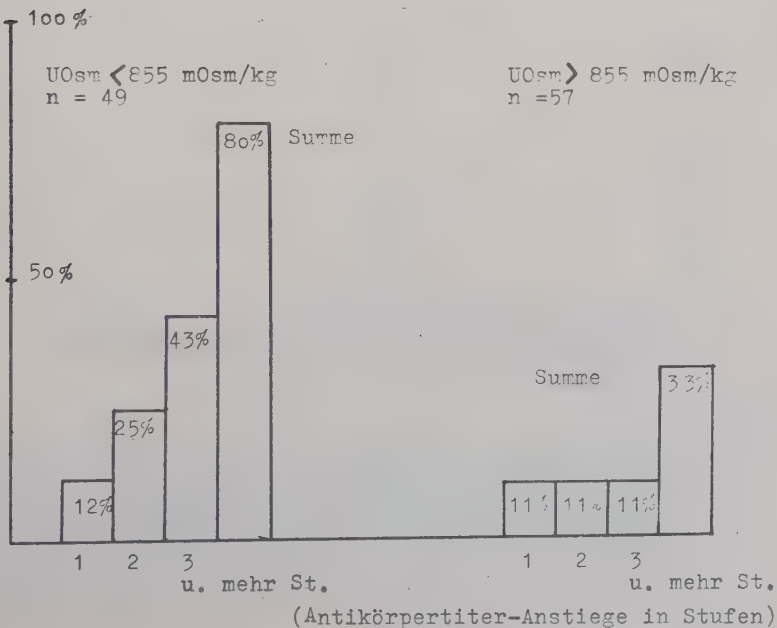


Abb. 3: Vergleich der Antikörpertiter-Anstiege in Stufen bei erniedrigter und bei normaler Urinosmolalität. 106 Messungen bei 52 Kindern mit Chronischer Pyelonephritis.



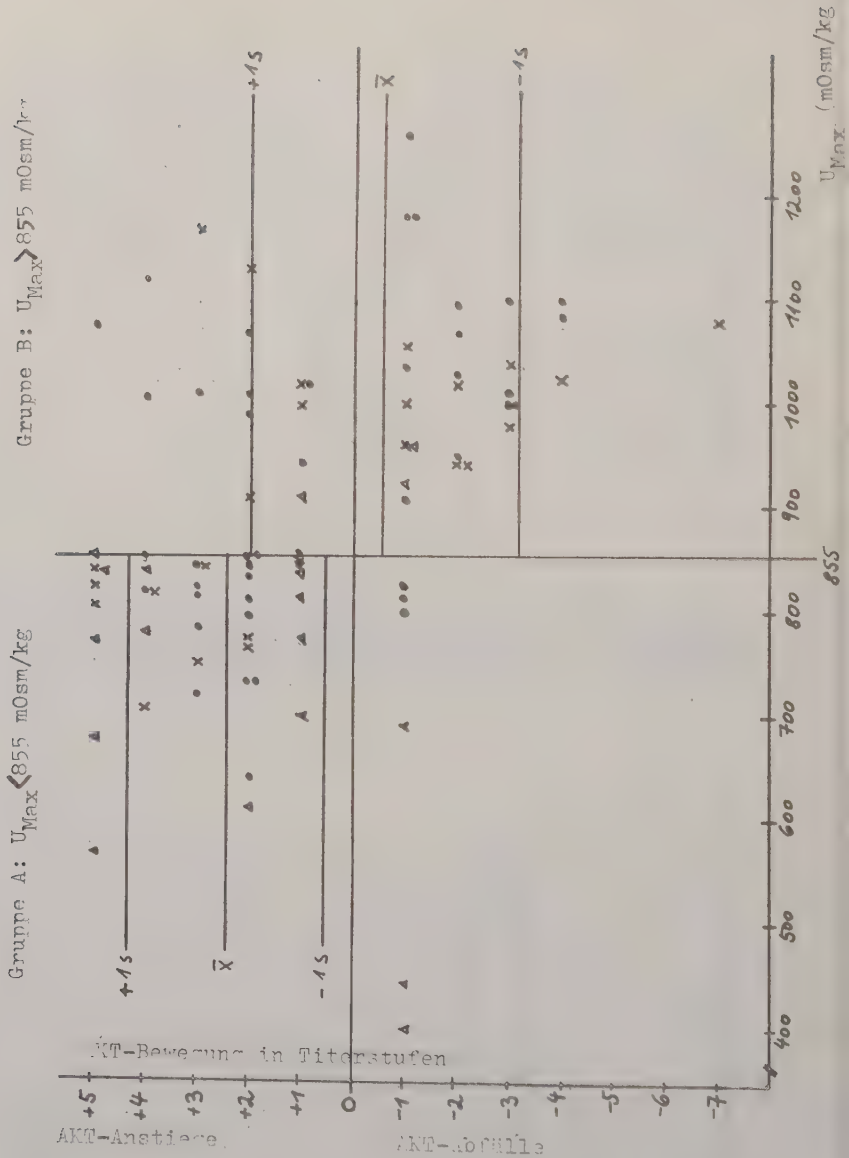


Abb. 4: Vergleich der AKT-Anstiere und -Abfälle in Titerstufen bei erniedrigter (Gruppe A) und bei normaler (Gruppe B) Osmolalität im konzentrierten Urin (U_{Max}). In die Abb. sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die einseitigen Standardabweichungen (s) für das Gesamtkollektiv eingetragen. Die Einzelwerte für die Patientengruppen sind unterschiedlich gekennzeichnet: Gruppe I • - Gruppe II x - Gruppe III Δ .

Gruppe A: $\leftarrow U_{\text{Max}}$ 855 mOsm/kg

Gruppe B: $\rightarrow U_{\text{Max}}$ 855 mOsm/kg

n = 49

n = 57

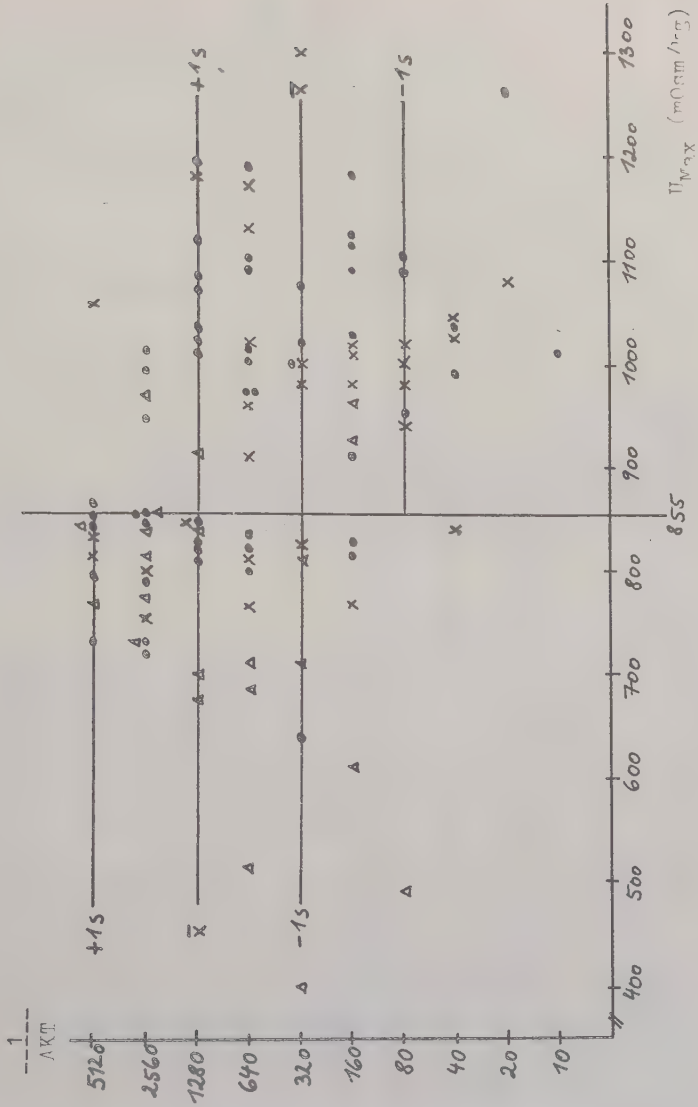


Abb.5: Vergleich der AKT-Absolutwerte bei erniedrigter und bei normaler Osmolalität im konzentrierten Urin. In die Abb. sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die einfachen Standardabweichungen (s) für das Gesamtkollektiv eingetragen. Die Einzelwerte für die Patientengruppen sind unterschiedlich gekennzeichnet: Gruppe I • - Gruppe II x - Gruppe III Δ .

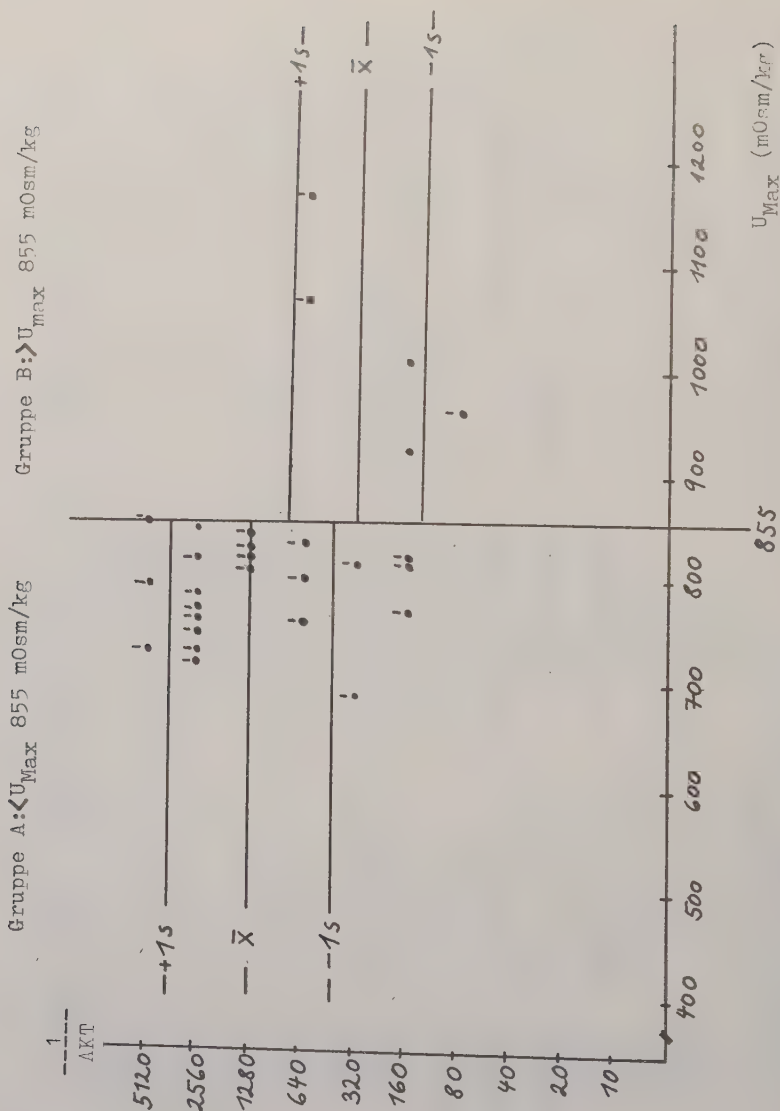


Abb. 6: Vergleich der AKT-Absolutwerte bei signifikanter und verdächtiger Bakteriurie zwischen den Gruppen A: $U_{\text{Osm}} < 855 \text{ mOsm/kg}$ und B: $U_{\text{Osm}} > 855 \text{ mOsm/kg}$. In der Abb. wird nur das Gesamtkollektiv berücksichtigt, da eine Aufschlüsselung in die Patientengruppen wegen der geringen Zahl der Messungen nicht sinnvoll erschien.

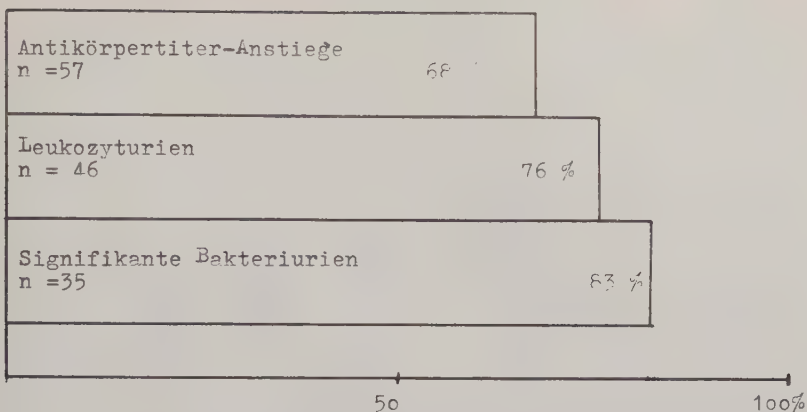


Abb.7: Die Häufigkeit von erniedrigter Urinosmolalität bei gleichzeitigem Vorliegen eines weiteren pathologischen Parameters. (In Prozent der Fälle angegeben)

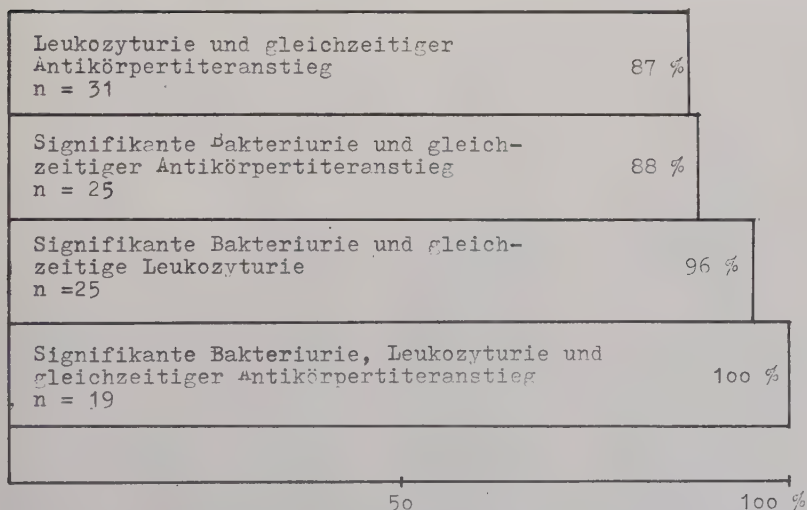
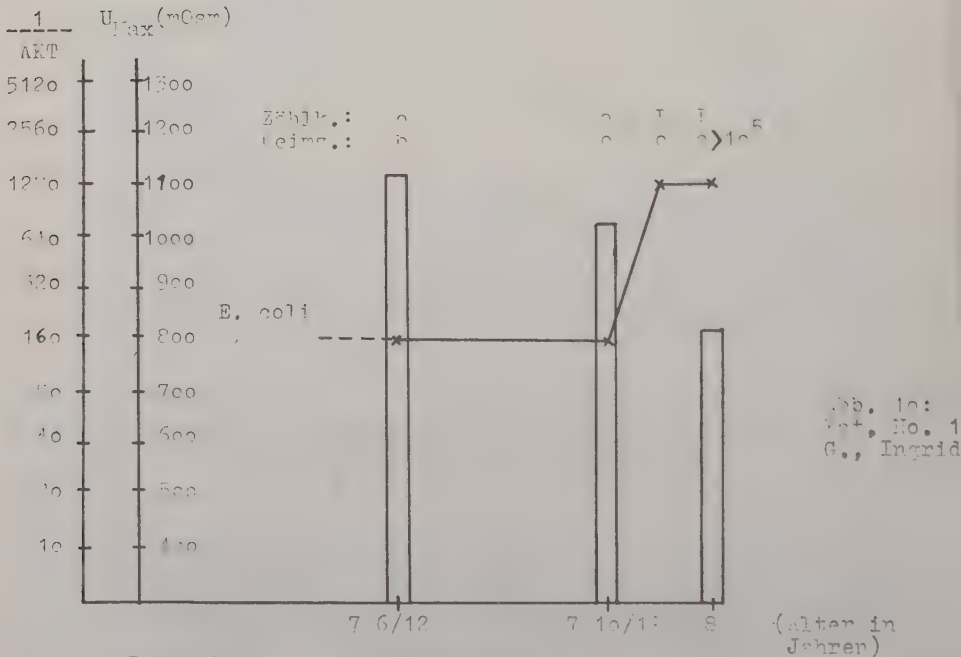
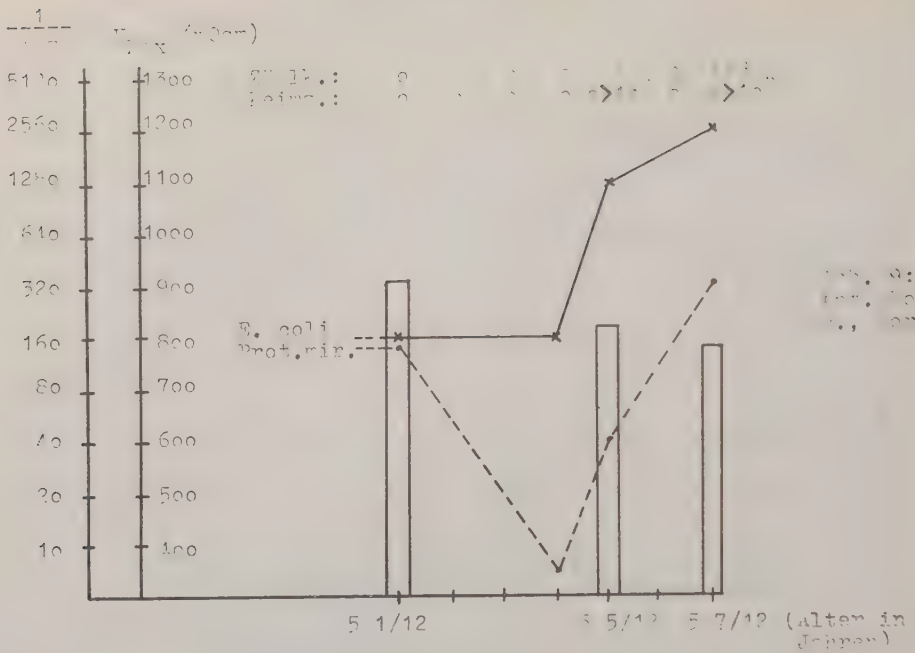
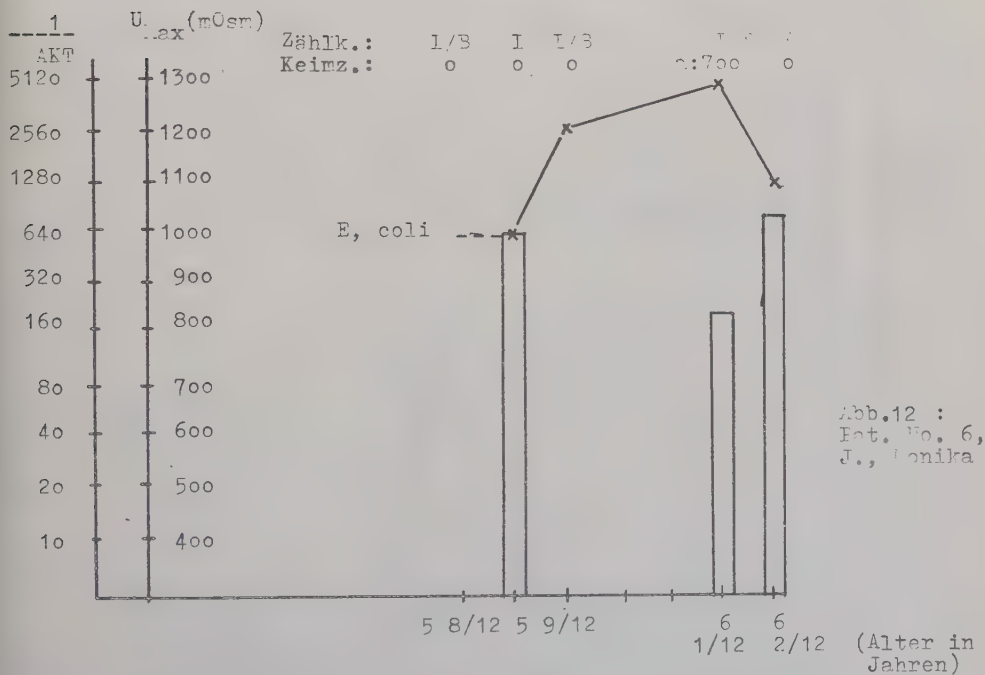
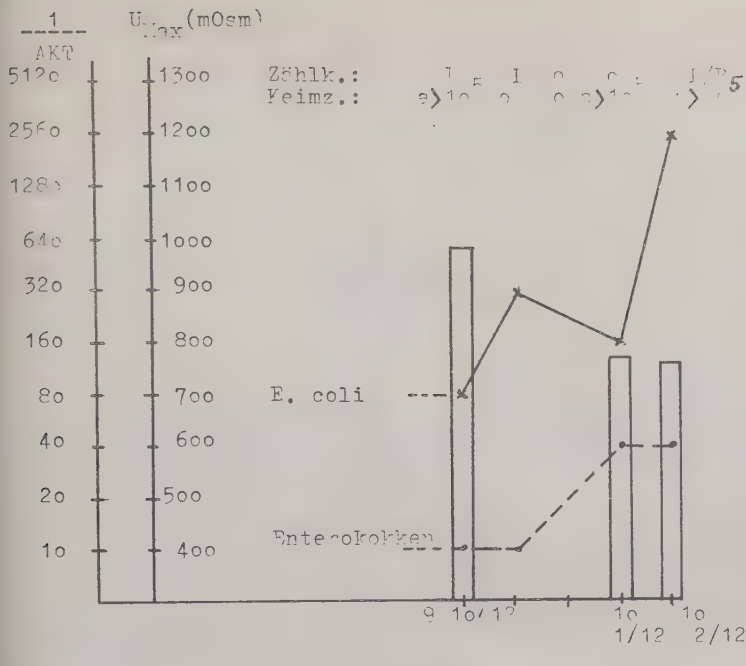


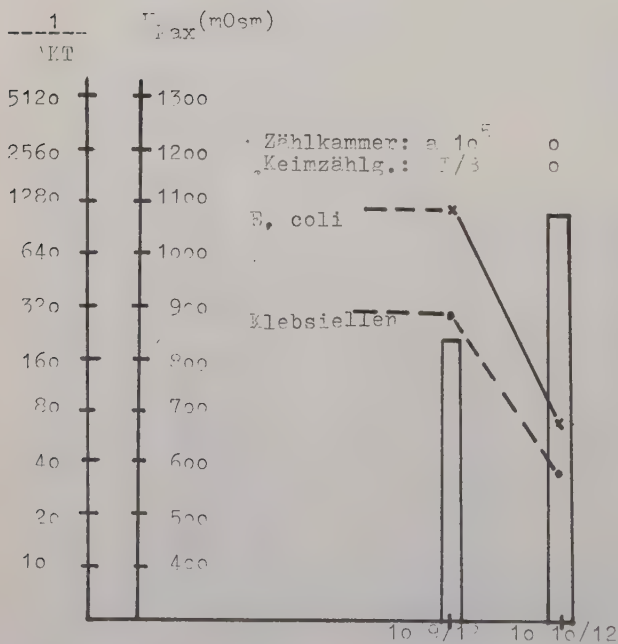
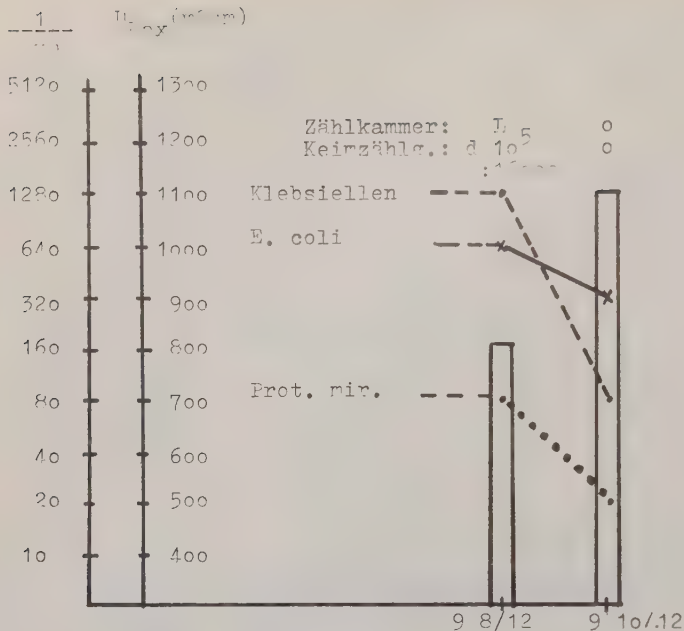
Abb.8: Die Häufigkeit von erniedrigter Urinosmolalität bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer pathologischer Parameter. (In Prozent der Fälle angegeben)



B = Bakteriurie J = Leukozyturie
o = ohne Befund a > 10⁵ = mehr als 100 000 E. coli/ml Urin
Zählk. = Zählkammer Keimz. = Keimzählung



B = Bakteriurie L = Leukozyturie
o = Ohne Befund a) 10⁵ = mehr als 100 000 E. coli/ml Urin



B = Bakteriurie L = Leukozyturie o = ohne Befund
a = E. coli d = Klebsiellen

LEBENS LAUF

Am 1. Oktober 1945 wurde ich als Tochter von Jochen Wichmann und seiner Frau Gisela, geb. Schwarz in Füssen am Lech geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit von 1952-1956 in Berlin, Eisenburg im Allgäu und Minden/Westf. besuchte ich 1956 in Minden, bis 1961 in Mannheim das Altsprachliche Gymnasium. Bis zum Abitur im Sommer 1965 ging ich in Starnberg ins Realgymnasium.

Im Wintersemester 1965/66 studierte ich in München Slawistik. Vom Sommersemester 1966 an studierte ich an der gleichen Universität Human-Medizin.

Im Frühjahr 1967 bestand ich in München das Vorphysikum, im Herbst 1968 das Physikum.

Während der klinischen Semester arbeitete ich unter Anleitung von Prof. Dr. W. Marget an meiner Doktorarbeit.

Am 17.12.71 bestand ich in München das Medizinische Staatsexamen.

